

AKTIVITAS ANTIKANKER SERVIKS RUMPUT LAUT *Sargassum* sp.

Perlina Tinanggal, Grace Sanger, Engel Victor Pandey, Daisy Monica Makapedua

PS. Teknologi Hasil Perikanan, Jurusan Pengolahan Hasil Perikanan, Fakultas Perikanan dan Kelautan,
Universitas Sam Ratulangi, Manado, Sulawesi Utara.

Penulis Koresponden: perlinatinanggal054@student.unsrat.ac.id
(Diterima 04-01-2021; Direvisi 23-06-2021; Dipublikasi 10-07-2021)

ABSTRACT

Cancer is a pathological condition that is one of the leading causes of death in the world. Over the last few decades, tremendous strides have been made to reduce the incidence and mortality of cervical cancer by implementing a variety of prevention and treatment strategies. The aim of writing scientific articles 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, *Sargassum* sp., cervical cancer, HPV, cervical anticancer drugs. The method of collecting literature uses an electronic data base: PubMed, Web of Science, Science Direct, Elsevier, Springer, Google and Google Scholar. The results obtained were mechanism of anticancer compounds against viruses, cytotoxic activity of seaweed against HeLa cells and several types of anticancer drugs. It can be concluded that *Sargassum* sp. has cytotoxic activity against HeLa cells, so that it can be used as a source of cervical anticancer drugs. Seaweed *Sargassum* sp. which grows abundantly in Indonesia can be used in medicine to reduce the rate of cases and deaths from cancer.

Keywords: *Sargassum* sp., Cervical cancer, HPV, HeLa cells, anti-cancer drugs.

Kanker merupakan kondisi patologis yang menjadi salah satu utama penyebab kematian di dunia. Selama beberapa dekade terakhir, langkah luar biasa telah dibuat untuk mengurangi insiden dan kematian kanker serviks dengan penerapan berbagai strategi pencegahan dan pengobatan. Tujuan penulisan artikel ilmiah 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 literature menggunakan kata kunci, *Sargassum* sp, kanker serviks, HPV, obat antikanker serviks. Metode pengumpulan literature menggunakan *electronic data base: PubMed, Web of Science, Science Direct, Elsevier, Springer, Google dan Google Scholar*. Hasil yang diperoleh: mekanisme senyawa antikanker melawan virus, aktivitas sitotoksik rumput laut melawan sel HeLa dan beberapa jenis obat antikanker. Dapat disimpulkan bahwa *Sargassum* sp. mempunyai aktivitas sitotoksik melawan sel HeLa, sehingga dapat dijadikan sumber obat antikanker serviks. Rumput laut *Sargassum* sp. yang tumbuh melimpah di Indonesia dapat digunakan dalam pengobatan untuk menurunkan tingkat kasus dan kematian akibat kanker.

Kata kunci: *Sargassum* sp., kanker serviks, HPV, sel HeLa obat anti kanker.

PENDAHULUAN

Kanker merupakan kondisi patologis yang menjadi salah satu utama penyebab kematian di dunia. Berdasarkan data GLOBOCAN 2018 kanker serviks menduduki peringkat ke empat dalam jumlah kasus dan tingkat kematian. Tahun 2018 kasus kematian akibat kanker serviks sebesar 311.000 jiwa dari total 570 kasus kanker baru. Tiga perempat kematian terjadi pada negara berkembang. Di Indonesia kanker serviks menduduki peringkat ke dua setelah kanker payudara baik dalam banyaknya kasus dan tingkat kematian.(Bray *et al.*, 2018).

Kanker pada manusia ditandai dengan pertumbuhan yang menyimpang dan sel abnormal yang bermetastasis; Penyebaran yang tidak terkontrol (metastasis) menyebabkan kematian inang. Terlepas dari upaya dan kemajuan luar biasa dalam penelitian medis, kanker tetap menjadi salah satu penyebab utama kematian manusia di seluruh dunia. Serangkaian strategi terapi seperti kemoterapi, terapi radiasi, pembedahan dan kombinasi telah digunakan untuk mengobati berbagai jenis kanker (Ruiz-tores, 2017). Namun, beberapa dari pengobatan ini hanya memberikan sedikit manfaat. Selain itu, komplikasi dan efek samping jangka panjang dari perawatan ini dapat terjadi (Ajdari *et al.*, 2016). Potensi terapi senyawa bioaktif alami seperti polisakarida sekarang telah banyak dilaporkan. Aktivitas anti kanker yang terkait dengan keanekaragaman hayati alami dari

rumput laut mendukung pengembangan generasi baru langkah-langkah terapi melawan kanker selama bertahun-tahun (Hsu and Wang, 2019).

Rumput laut kaya akan terpenoid, alkaloid, polifenol, steroid, pigmen dan polisakarida. Beberapa uji biologis menunjukkan bahwa beberapa dari metabolit ini memiliki aktivitas farmakologis (Sun *et al.*, 2018) termasuk dalam terapi kanker (Alvest *et al.*, 2018). Lebih dari 6000 spesies rumput laut telah diidentifikasi di seluruh dunia dan diklasifikasikan menurut warnanya hijau (Chlorophyta), coklat (Phaeophyta), dan merah (Rhodophyta). Produksi rumput laut tahun 2016 mencapai 11 juta ton dan tahun 2017 ditargetkan naik menjadi 13,4 juta ton (KKP 2017).

Rumput laut merupakan makroalga laut yang terdiri dari banyak genus dan spesies. Organisme laut ini secara tradisional digunakan sebagai sumber makanan dan agen terapeutik, terutama di beberapa bagian Asia seperti Jepang, Korea dan China. Rumput laut coklat merupakan sumberdaya alam laut yang banyak mengandung metabolit sekunder yang menunjukkan kemampuan sebagai bahan antikanker. Fucoidan merupakan senyawa bioaktif dari rumput laut coklat yang diketahui memiliki sifat anti proliferasi, antitumor dan antikanker dengan menginduksi apoptosis, menghambat invasi, metastasis, dan angiogenesis sel kanker. Zat ini telah diketahui mampu menghambat pertumbuhan beberapa jenis kanker (Firdaus *et al.*, 2018).

Ekstrak *Sargassum polycystum* memiliki aktivitas antioksidan dan antikanker yang kuat. Ekstrak *S. polycystum* positif terhadap metabolit flavonoid, steroid, tanin dan glikosida. Ekstrak etilasetat *S. polycystum* menunjukkan kandungan total fenolik tertinggi, dan menunjukkan aktivitas antioksidan lebih besar dari pada ekstrak etanol. Kandungan total fenolik dan total flavonoid. ekstrak etilasetat *S. polycystum* berkorelasi langsung dengan kandungan total fenolik dan flavonoidnya. Selain itu, ekstrak *S. polycystum* menunjukkan aktivitas antikanker yang kuat pada sel HeLa serviks (Arsianti *et al.*, 2020).

Potensi antikanker makroalga atau rumput laut menginspirasi penulis untuk melakukan studi yang bertujuan untuk mengembangkan hasil alam laut Indonesia yang berfokus pada eksplorasi *Sargassum* sp. yang banyak terdapat di wilayah pesisir Indonesia, sebagai obat antikanker potensial baru. Ulasan ini memberikan gambaran umum tentang penelusuran literatur kandungan nutrisi, senyawa fitokimia dan aktivitas antioksidan *Sargassum* sp. serta merangkum penulisan tentang komponen senyawa aktif dan aktivitas sitotoksik dan *Sargassum* sp. melawan sel kanker serviks (HeLa).

TUJUAN

Penulisan ini bertujuan untuk menganalisis kandungan nutrisi, kandungan senyawa fitokimia dan aktivitas anti kanker serviks dan senyawa antikanker rumput laut *Sargassum* sp. yang banyak tumbuh di perairan Indonesia.

METODE

Pencarian literatur dilakukan dengan menggunakan database elektronik berikut: *PubMed*, *Web of Science*, *Science Direct*, *Springer*, *Elsevier*, *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: *Sargassum* sp., kanker serviks, HPV, sel HeLa, obat antikanker. Jurnal-jurnal yang digunakan sebagai sumber pustaka dalam penulisan ini diambil dengan rentan dari 2014–2020. Literatur-literatur tersebut kemudian diolah melalui proses sintesis yang meliputi ide/gagasan, pendalaman telaah literatur ilmiah sehingga dapat merumuskan informasi terbaru terkait topik yang diangkat yaitu Aktivitas Antikanker Serviks Rumput Laut *Sargassum* sp.

KANKER SERVIKS

Penyebab kanker serviks utamanya adalah infeksi kronik oleh HPV (Human Papiloma Virus) namun faktor resiko kanker serviks yang memicu sangatlah beragam salah satunya kebersihan diri yang buruk. Kebersihan diri yang buruk merupakan salah satu faktor risiko kanker serviks, wanita yang memiliki kebersihan diri yang buruk memiliki risiko kanker serviks 19,386

kali lebih besar daripada wanita yang memiliki kebersihan diri yang baik (Dianti dan Isfandiari 2016).

Infeksi HPV dimulai di lapisan basal epitel skuamosa bertingkat, di mana awalnya E1 dan E2 bertanggung jawab atas replikasi DNA virus dengan jumlah salinan yang rendah. Kemudian, ketika sel basal berdiferensiasi membentuk lapisan suprabasal epitel, replikasi genom virus beralih ke mode nomor salinan tinggi. Kemudian, virion dilepaskan setelah deskuamasi epitel, menyebabkan infeksi pada sel tetangga. Genom HPV bias bisa terintegrasi dengan genom inang atau tetap dalam bentuk episomal, dengan 83% kasus kanker serviks positif HPV menunjukkan bukti integrasi genom HPV ke dalam sel inang (Burk *et al.*, 2017).

Virus HPV yang dapat menyebabkan kanker serviks yaitu virus HPV risiko sedang maupun tinggi. HPV risiko tinggi yang dapat menyebabkan pertumbuhan abnormal pada sel serviks adalah tipe 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, (Pal and Kundu, 2019) Tipe virus HPV tersebut dapat menular lewat hubungan seksual. Beberapa penelitian menyatakan bahwa sebesar 90% kanker serviks disebabkan oleh HPV tipe 16 dan 18. Dari kedua tipe ini, HPV tipe 16 telah menyebabkan lebih dari 60,5% kasus kanker serviks (Serano *et al.*, 2017).

Kanker dimulai ketika sel-sel dalam tubuh mengalami pertumbuhan yang tidak terkendali. Leher rahim menghubungkan tubuh rahim ke vagina. Endoserviks adalah bagian serviks yang paling dekat dengan tubuh rahim. Bagian rahim yang paling dekat dengan vagina adalah eksoserviks. Kanker serviks dimulai di sel-sel yang melapisi serviks, terutama di bagian bawah rahim yang dikenal sebagai serviks rahim. Hanya ada dua jenis sel yang menutupi serviks, sel kelenjar dan sel skuamosa. Kedua jenis sel ini bertemu di suatu tempat yang disebut zona transformasi. Lokasi zona transformasi berubah seiring bertambahnya usia seseorang, dan setelah melahirkan. Kanker serviks umumnya berasal dari zona transformasi. Sel normal tidak berubah menjadi sel kanker secara tiba-tiba; sel normal serviks awalnya menjadi prakanker dan kemudian berubah menjadi kanker (Kashyap *et al.*, 2019).

MEKANISME KERJA SENYAWA ANTIKANKER

Skrining konvensional dari agen antikanker pada prinsipnya didasarkan pada pemeriksaan aktivitas sitotoksik *in vitro* menggunakan garis sel kanker atau *in vivo* menggunakan model hewan. Beberapa agen antikanker alami yang ditemukan melalui tes tersebut telah menunjukkan aktivitas sitotoksiknya dengan berinteraksi dengan tubulin. Tetapi keterbatasan utama agen sitotoksik dikaitkan dengan toksisitas dan efek regresi tumornya. Para peneliti telah mengungkapkan sejumlah target molekuler yang terkait dengan kanker tertentu, penemuan obat antikanker saat ini difokuskan pada skrining organisme laut dengan kecepatan tinggi terhadap serangkaian target tersebut. Sejauh ini, mekanisme molekuler utama seperti menginduksi apoptosis, penghambatan metastasis, penghambatan angiogenesis dan penggunaan antibodi terhadap antigen spesifik tumor telah diteliti untuk pengembangan agen antikanker berbasis target molekuler (Shilpha *et al.*, 2017).

1. Penghambat Pertumbuhan dan Agen Anti-Tubulin

Mikrotubulus adalah serat sitoskeletal yang tersusun dari subunit tubulin. Struktur ini adalah komponen kunci dari sitoskeleton dan penting dalam semua sel eukariotik karena memiliki fungsi yaitu pemeliharaan bentuk sel, pengangkutan vesikel dan pensinyalan sel molekuler, homeostasis mitokondria, motilitas dan distribusi organel. Selain itu, sistem mikrotubulus berperan penting dalam mitosis dan pembelahan sel, menjadikannya penting target obat antikanker. Mikrotubulus terdiri dari heteropolimer α -, γ - dan β -tubulin. Obat antitumor dapat mengganggu keseimbangan mikrotubulus, menghambat spindle mitosis dan bertindak sebagai agen antimitosis. Obat antimitosis bertarget mikrotubulus dapat dibagi menjadi mikrotubulus-destabilisasiagen dan agen penstabil mikrotubulus (Ercolano *et al.*, 2019).

2. Induktor Apoptosis dan Autophagy

Dalam suatu organisme, kematian sel terprogram adalah titik dimana selakan terlibat dalam berbagai proses, seperti morfogenesis, pemeliharaan homeostasis jaringan, dan eliminasi sel yang rusak. Disfungsi kematian sel terprogram dan akumulasi kesalahan dapat memungkinkan sel ganas untuk bertahan hidup dan menyebarluaskan. Banyak penelitian telah mengategorikan kematian sel

terprogram menjadi tiga jenis: apoptosis, autophagy dan bentuk varian dari apoptosis yang disebut necroptosis (Su *et al.*, 2015).

Apoptosis Jalur ini adalah intrinsik atau kematian mitokondria dan reseptor ekstrinsik atau kematian jalur. Keduanya terkait dengan pembelahan caspase-3 dan menghasilkan fragmentasi DNA, degradasi sitoskeletal dan nucleus protein, ikatan silang protein, pembentukan badan apoptosis, ekspresi ligan untuk fagositikreseptor sel dan akhirnya diambil oleh sel fagositik. Jalur intrinsik dirangsang oleh stres intra seluler seperti radiasi, pengurangan faktor pertumbuhan, penurunan sitokin dan obat-obatan sitotoksik. Jalur ini dikendalikan oleh protein Bcl-2 yang melepaskan sitokrom c (Cyt c) dari mitokondria ke sitosol dan berinteraksi dengan APAF-1 untuk menghasilkan apoptosom, sebuah molekul platform untuk aktivasi caspase 9, yang kemudian mengaktifkan caspase 3 dan 7. Jalur ekstrinsik tidak melibatkan mitokondria dan dirangsang oleh reseptor kematian permukaan sel seperti CD95 (Apo-1 atau Fas), TRAIL, dan reseptor faktor nekrosis tumor (Ercolano *et al.*, 2019).

Autophagy, proses katabolik yang dilestarikan secara evolusioner, adalah jalur degradasi sel untuk pembersihan protein dan organel yang rusak atau berlebihan Autophagy sering diaktifkan oleh akumulasi spesies oksigen reaktif (ROS), hipoksia, kekurangan nutrisi, rangsangan obat atau stres retikulum endoplasma (ERS). Protein utama yang terlibat dalam autophagy adalah mamalia target kompleks rapamycin 1 (mTORC1), fosfatidylinositol 3 kinase (PI3K), kinase AKT (AKT), Beclin-1 dan p53. Jalur PI3K/AKT adalah target dari mTOR kinase. Saat PI3K dan AKT diaktifkan, autofagi dihambat oleh aktivasi mTOR. Sebaliknya, penghambatan mTOR akan mengaktifkan autophagy (Ruiz-Tores *et al.*, 2017).

3. Penghambat Angiogenesis, Migrasi, Invasi atau Metastasis

Angiogenesis adalah proses fisiologis normal yang tidak hanya meliputi proliferasi, migrasi dan morfogenesis sel endotel selama perkembangan pembuluh darah baru tapi juga bertanggung jawab untuk menyediakan oksigen dan nutrisi. Pada kanker, angiogenesis memberikan kesempatan untuk pertumbuhan tumor dan bersirkulasi sel tumor melalui aliran darah ke organ lain, dan menyebabkan metastasis (Ruiz-Tores, 2017). Angiogenesis dikendalikan dengan keseimbangan yang tepat antara inhibitor dan stimulator angiogenik, saat angiogenesis diaktifkan, pertama pembuluh darah yang terbentuk tidak stabil, diikuti oleh proliferasi dan migrasi sel endotel dan formasi tabung baru (Cong *et al.*, 2016, Yoshimoto *et al.*, 2015).

Proses utama angiogenik adalah faktor pertumbuhan endotel vaskular (VEGF) dan faktornya reseptor, VEGFR-2 (Flk-1/KDR). Memblokir jalur VEGF-VEGFR-2 dan pensinyalan lain yang mengarah pada penghambatan pertumbuhan tumor. VEGF diekspresikan secara berlebihan di beberapa sel kanker dan merupakan faktor kunci dalam memulai proses angiogenesis, proliferasi, migrasi, invasi dan pembentukan tabung dalam sel endotel (On *et al.*, 2017).

Metastasis merupakan kanker yang paling serius dan menentukan stadium klinis dan prognosis. Perubahan yang menyebabkan sel tumor menjadi metastasis sangat kompleks dan banyak, tetapi beberapa target molekuler teridentifikasi dengan baik. Matriks metaloproteinase (MMPs) adalah salah satu endopeptidase yang bergantung pada seng yang memainkan peran penting dalam degradasi ekstra seluler matriks dan dalam invasi dan metastasis tumor. MMPs, integrin, ICAM-1 dan ekstra seluler matriks (ECM) adalah faktor utama yang terlibat dalam metastasis. MMP2 dan MMP9, yang merupakan degradasi ECM protein, adalah aktor pertama pada metastasis dengan menurunkan ECM secara lokal selanjutnya sel kanker yang bermetastasis adalah infiltrasi stroma dan jaringan pembuluh darah serta ekstrasvasi dan invasi jaringan baru (Criscitiello *et al.*, 2014).

4. Menghambat MAPK

Mitogen-activated protein kinases (MAPK) adalah salah satu protein yang secara khusus memfosforilasi asam amino serin, treonin dan tirosin dan terkait erat dengan banyak fungsi seluler dikanker seperti diferensiasi sel, proliferasi dan pertumbuhan, siklus, apoptosis, migrasi, invasi dan metastasis, metabolisme energi dan angiogenesis. Protein ini diaktifkan oleh faktor eksternal tertentudan mempromosikan transduksi sinyal intraseluler melalui fosforilasi dan aktivasi target, yang akhirnya mencapai inti dan menghasilkan respons sel (Ruiz-Tores 2017).

MAPK dianggap sebagai penguat sinyal biologis seluler, MAPK sering diekspresikan secara berlebihan atau diregulasi dalam sel kanker. MAPK yang paling terkenal pada mamalia adalah MAPK/ERK kinase (MEK/ERK), protein kinase C (PKC), fosfoinositida 3-kinase (PI3K)/AKT, c-Jun N-terminal kinase (JNK), dan p3. Proliferasi dan diferensiasi sel bergantung pada faktor pertumbuhan epidermis (EGF), yang menginduksi aktivasi aktivitas reseptor tirosin kinase, autofosforilasi dan dari kaskade pensinyalan Ras/Raf/MEK/ERK. Protein kinase C (PKC) adalah satu keluarga dari serin/treonin kinase yang bergantung pada fosfolipid yang terlibat dalam sintesis protein, ekspresi gen, dan proliferasi, diferensiasi dan tumorigenesis sel. Berbagai macam enzim PKC yang berbeda memilikitelah ditemukan diekspresikan secara berlebihan dalam berbagai kanker (Gross et al., 2015). Phosphoinositide-3-kinase (PI3K) / AKT adalah protein kinase yang diaktivasi oleh mitogen dan protein kinase spesifik-serin-treonin yang berperan sebagai peran penting dalam pensinyalan kelangsungan hidup seluler dan merupakan pengatur penting onkogenesis dan apoptosis dalam berbagai jenis kanker Jalur ini diaktifkan oleh reseptor membran seperti VEGFR dan PDGFR dan dianggap sebagai target penting dalam penelitian kanker (Ruiz-Tores 2017).

AKTIVITAS ANTIKANKER SERVIKS SARGASSUM SP

Sargassum polycystum mempunyai aktivitas sitotoksik terkuat melawan sel HeLa sebesar IC_{50} 38,3 ($\mu\text{g/ml}$) (Arsianti *et al.*, 2020). Ekstrak n-heksan *S. polycystum* memiliki kemampuan untuk membunuh sel HeLa sebesar IC_{50} 12,78 ($\mu\text{g/ml}$). Hasil ekstrak sitotoksik *S. oligocystum* IC_{50} 67,3, *S. angustifolium* 56,9 dan *S. boveanum* 60,4 menunjukkan bahwa dapat menghambat pertumbuhan sel kanker (Vashegi *et al.*, 2018). *S. filipendula* sebagai obat anti karsinogenik yang sangat berguna untuk menghambat sel kanker serviks HeLa melalui induksi apoptosis. Apoptosis mitokondria ke dalam sitosol dan pada saat yang sama menurunkan faktor anti apoptosis Bcl-2 dan meningkatkan tingkat faktor penginduksi apoptosis bax (Zailanie *et al.*, 2015). Ekstrak etanol alga cokelat *Himantothallus grandifolius* dilaporkan telah menekan sel proliferasi dan mendorong kematian sel yang dimediasi apoptosis dengan induksi tahap awal apoptosis pada garis sel tumor epitel yang berbeda (A375, A549, Hep-2, HeLa) (Gambato *et al.*, 2014). Diklorometana: fraksi metanol dari Pheophyceae genera *Lobophora vairegata* dan *Dictyota caribaea*, dengan konsentrasi efektif $26,2 \pm 1,3 \mu\text{g/ml}$ dan $27,9 \mu\text{g/ml}$ dievaluasi dan hasilnya menunjukkan aktivitas anti kanker positif pada garis sel kanker manusia. Ekstrak methanol *Padina pavonia* menunjukkan aktivitas sitotoksik dengan nilai IC_{50} $86,45 \mu\text{g/ml}$ dan $74,59 \mu\text{g/ml}$ di HeLa (Majumder *et al.*, 2015).

Heterofucan SF-1.5V adalah bentuk sulfat L-fucose yang diisolasi dari *Sargassum filipendula* ditandai sebagai obat anti karsinogenik yang sangat berguna diperiksa pada garis sel kanker serviks HeLa. Itu ditemukan sangat efektif dalam menginduksi kematian sel karena obat ini melepaskan Apoptosis mitokondria faktor penginduksi (Apaf) menjadi sitosol dan pada saat yang sama menurunkan faktor anti apoptosis Bcl-2 dan meningkatkan tingkat faktor penginduksi apoptosis Bax. Etanolik Ekstrak *Sargassum wightii* yang mengandung polisakarida baru yang bersifat anti proliferasi terhadap garis sel AGS, HeLa, MCF-7, PC12 dengan menginduksi kaskade apoptosis dengan dosis IC_{50} $43,61 \pm 4,1$, $46,92 \pm 3,6$, $99,38 \pm 2,9$, $158,8 \pm 5 \text{ lg/mL}$ untuk setiap baris sel masing-masing (Majumder *et al.*, 2015).

Tabel 1. Aktifitas Sitotoksik dan *Sargassum sp.* Melawan Sel Hela.

Rumput Laut	Aktivitas Sitotoksik	Target Mekanisme	Pustaka
<i>Sargassum wightii</i>	IC_{50} $46,92 \pm 3,6 \mu\text{g/mL}$	Apoptosis, Anti proliferasi	Majumder <i>et al.</i> , 2015
<i>Himantothallus grandifolius</i>	IC_{50} $111,43 \pm 1,02 \mu\text{g/mL}$	Apoptosis, Anti proliferasi	Gambato <i>et al.</i> , 2014
<i>Sargassum (Fucoidan)</i>	IC_{50} $30 \mu\text{g/mL}$	Apoptosis	Depika <i>et al.</i> , 2019
<i>S. polycystum</i>	IC_{50} $38,3 \mu\text{g/mL}$	Apoptosis	Arsianti <i>et al.</i> , 2020
<i>S. glaucescens</i>	AuNPs $4.75 \pm 1.2 \mu\text{g/mL}$	Apoptosis dan Menghentikan siklus sel	Ajdari <i>et al.</i> , 2016

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 interfensi ekspresi HPV-DNA di dalam organ genital. Obat Cina *Paiteling* dengan komposisi folium, sophora, cnidium, gall dan minyak javanica dapat mengeliminasi atau menghambat resiko tinggi infeksi HPV dengan merusak mitokondria dan sistem membrane lain secara selektif yang mengakibatkan degenerasi sel dan necrosis. Tetapi obat-obat antivirus ini umumnya harganya mahal dan sangat mudah merusak liver dan ginjal dan mengakibatkan resistensi obat sesudah penggunaan dalam waktu yang lama. (Pal dan Kundu *et al.*, 2019).

KESIMPULAN

Rumput *Sargassum* sp. mempunyai aktivitas sitotoksik melawan kanker serviks (HeLa). Sebab itu perlu dikembangkan senyawa novel anti-HPV dengan toksisitas rendah, efisiensi tinggi. Dimasa depan mendorong para peneliti untuk menemukan senyawa aktif dari rumput laut dan mempelajari mekanisme penghambatannya terhadap sel kanker sehingga dapat menentukan target terapi pengobatan kanker yang tepat. Produksi obat antikanker serviks dalam jumlah besar dan kontinyu dapat dilakukan karena potensi rumput laut ini di Indonesia sangat besar. Penemuan obat kanker baru dari *Sargassum* sp. akan dapat turut membantu menurunkan kasus dan tingkat kematian akibat kanker serviks.

DAFTAR PUSTAKA

- Ajdari, Z., Rahman, H., Shameli, K., Abdullah, R., Abd Ghani, M. A., Swee Yeap, S., Abbasiliasi, S., Ajdari, D., & Ariff, A. (2016). Novel Gold Nanoparticles Reduced by *Sargassum glaucescens*: Preparation, Characterization and Anticancer Activity. *Molecule*, 21(123): 1-17.
- Alvest C., Silva J., Pinteus S., Gaspar H., Alpoim M.C., Botana L.M., Pedrosa R. 2018. From marine origin to therapeutics: The antitumor potential of marine algae-derived compounds. *Front. Pharmacol.* 9:777.
- Arsianti, A., Bahtiar, A., Wangsaputra, V.K., Azizah N.N., Fachri, W., Nadapdap, L.D., Ajeng Megawati Fajrin A.M., Tanimoto H., Kakiuchi K. 2020. Phytochemical Composition and Evaluation of Marine Algal *Sargassum polycystum* for Antioxidant Activity and In Vitro Cytotoxicity on Hela Cells. *Pharmacogn J.* 12(1):88–94.
- Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & 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.
- Burk, R. D., Chen, Z., Saller, C., Tarvin, K., Carvalho, A. L., Scapulatempo-Neto, C., *et al.* (2017). Integrated genomic and molecular characterization of cervical cancer. *Nature* 543, 378–384.
- 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.
- Criscitello, C.; Esposito, A.; Curigliano, G. (2014) Tumor-stroma crosstalk: Targeting stroma in breast cancer. *Curr. Opin. Oncol*, 26, 551–555.
- Deepika, M. S., Thangam, R., Sheena, T. S., Sasirekha, R., Sivasubramanian, S., Babu, M. D., Thirumurugan, R. (2019). A novel rutin-fucoidan complex based phytotherapy for cervical cancer through achieving enhanced bioavailability and cancer cell apoptosis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 109, 1181–1195. doi:10.1016/j.biopha.2018.10.178.
- Dianti, N., R. & Isfandiari M. A. (2016) Cervical cancer risk difference based on personal Hygiene among childbearing age women at yayasan kanker Wisnuwardhana Surabaya. *Jurnal Promkes*, 4(1): 82–91.
- Ercolano G., De Cicco P. and Ianaro A. 2019. New Drugs from the Sea: Pro-Apoptotic Activity of Sponges and Algae Derived Compounds. *Marine Drug*. 1–31.
- Firdaus, M., Setijawati, D., Islam, I., Nursyam, H., Kartikaningsih, H., Yufidasari, H. S., Jaziri, A. A. (2018). The reducibility of HeLa cell viability by *Sargassum polycystum* extracts. *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*, 137, 012064. doi:10.1088/1755-1315/137/1/012064
- Gambato, G., Baroni, É., Garcia, C., Frassini, R., Frozza, C., Moura, S., Pereira, C., Fujii, M., Colepicolo, P., Lambert, A., Henriques, J. and Roesch-Ely, M. (2014) Brown Algae *Himantothallus grandifolius* (Desmarestiales, Phaeophyceae) Suppresses Proliferation and Promotes Apoptosis-Mediated Cell Death in Tumor Cells. *Advances in Biological Chemistry*, 4, 98–108.

- Gomes, D., Telles, C., Costa, M., Almeida-Lima, J., Costa, L., Keesen, T., & Rocha, H. (2015). Methanolic Extracts from Brown Seaweeds *Dictyota cilliolata* and *Dictyota menstrualis* Induce Apoptosis in Human Cervical Adenocarcinoma HeLa Cells. *Molecules*, 20(4), 6573–6591.
- Gross, S.; Rahal, R.; Stransky, N.; Lengauer, C.; Hoeflich, K.P. Targeting cancer with kinase inhibitors. *J. Clin. Investig.* 2015, 125, 1780–1789.
- Hsu H.Y. and H.wang P.A. 2019. Clinical applications of fucoidan in translational medicine for adjuvant cancer therapy. *Clin. Translational. Medicine.* 8:15.
- 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.
- Kashyap, N., Krishnan, N., Kaur, S., & Ghai, S. (2019). Risk Factors of Cervical Cancer: A Case-Control Study. *Asia-Pacific Journal of Oncology Nursing*, 6(3), 308–31.
- KKP. (2017). Kementerian Kelautan dan Perikanan. Memajukan akuakultur di Indonesia.
- Majunder, I., Subhabrata, P., Rita, K. (2015). Anti-Cancerous And-Tumorous Activity Of Algae-A Review 3(2):72–89.
- Pal and Kundu R. (2019). Human Papillomavirus E6 and E7: The Cervical Cancer Hallmarks and Targets for Therapy. *Frontiers in Microbiology*, 10(3116): 1–15.
- 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(7): 1037.
- Serrano, B., Brotons, M., Bosch, F. X., and Bruni, L. (2017). Epidemiology and burden of HPV related disease. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 47, 14–26.
- Shilpha, J., Satish, L., & Ramesh, M. (2017). Recent Advancements in the Clinical Evaluation of Plant-Derived Anticancer Compounds. *Anticancer Plants: Clinical Trials and Nanotechnology*, 233–252.
- Su, Z.; Yang, Z.; Xu, Y.; Chen, Y.; Yu, Q. Apoptosis, autophagy, necroptosis, and cancer metastasis. *Mol. Cancer* 2015, 14, 48.
- Sun, Y., Hou, S., Song, S., Zhang, B., Ai, C., Chen, X., Liu, N. 2018. Impact of acidic, water and alkaline extraction on structural features, antioxidant activities of *Laminaria japonica* polysaccharides. *Int. J. Biol. Macromol.* 112:985–995.
- Vaseghi, G., Sharifi, M., Dana, N., Ghasemi, A., and Yegdaneh, A. (2018). Cytotoxicity of *Sargassum angustifolium* Partitions against Breast and Cervical Cancer Cell Lines. *Advanced Biomedical Research.* 7(43).
- Yoshimoto, M., Higaki, K., Nanba, E., Ikeguchi, M. (2015) Anti-proliferation activity of fucoidan in MKN45 gastric cancer cells and down regulation of phosphorylated ASK1, a cell cycle-regulated kinase. *Yonago Acta Medica* 58:1–7.
- Zailanie, K., Hartatik, K. H., and Umi, K. U. (2015). Effect of *Sargassum flipendula* Fucoxanthin against HeLa Cell and Lymphocyte Proliferation *Journal Life Science and Biomedicine.* 5(2): 53–59.