

BAB 1 PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Indonesia adalah negara yang kaya akan keanekaragaman hayati, terutama keanekaragaman hayati lautnya sehingga Indonesia disebut negara maritim. Laut Indonesia menempati tiga perempat dari luas wilayah Indonesia dan laut Indonesia memiliki panjang garis pantai 95.161 km, terpanjang kedua setelah Kanada (Lasabuda, 2013). Bentangan luasnya laut Indonesia memungkinkan berbagai macam biota laut hidup didalamnya, termasuk spons laut yang belum banyak di eksplor manfaatnya. Terdapat 830 jenis spons yang tersebar di wilayah laut Indonesia (Van Soest, 1989). Spons laut merupakan salah satu komponen biota penyusun terumbu karang yang memiliki potensi bioaktif terutama dibidang farmasi. Salah satu jenis spons tersebut adalah spons *Aaptos suberitoides* yang mulai banyak diteliti saat ini.

Spons *Aaptos suberitoides* memiliki efek sebagai antitumor, antikanker, dan antimikroba. Aktivitas antikankernya diduga berasal dari alkaloid yang terkandung, yakni aaptamin dan derivatnya. Aktivitas antikanker dari spons *Aaptos suberitoides* terhadap beberapa jenis sel kanker telah banyak dilaporkan. Efek sitotoksiknya dilaporkan pada beberapa sel, seperti sel tumor kolon, sel tumor payudara, sel limfoma, dan sel tumor mulut rahim. Sedangkan induksi apoptosis akibat pemberian spons ini dilaporkan terhadap beberapa sel, seperti sel leukemia, sel kanker serviks, sel kanker kolon, sel melanoma, dan sel kanker payudara (Cong *et al.*, 2013; Syamsudin *et al.*, 2013; Sergey *et al.*, 2014). Pada sel kanker

serviks HeLa, ekstrak spons *Aaptos suberitoides* dapat menginduksi apoptosis sebesar 16,650%, namun mekanisme induksi apoptosisnya masih belum dapat dijelaskan secara molekular (Ningrum, 2011).

Agen kemoterapi telah banyak digunakan untuk pengobatan kanker, namun obat-obat tersebut hanya sebagian yang efektif untuk terapi kanker yang berasal dari sel epitel. Oleh sebab itu, suatu solusi untuk mengobati kanker harus dikembangkan. Ligasi reseptor kematian untuk menginduksi apoptosis pada sel-sel tumor telah diajukan sebagai solusi yang efektif untuk terapi kanker yang berasal dari sel epitel, namun laporan sementara menyebutkan bahwa reseptor FAS dan TNF-R memiliki efek yang toksik pada sel normal sehingga aktivasinya dapat menimbulkan suatu kerugian. Penemuan DR4/TRAIL-R1 dan DR5/TRAIL-R2 menawarkan solusi terhadap terapi kanker yang mana memiliki efek yang kurang toksik pada sel non kanker. DR4/TRAIL-R1 menginduksi apoptosis pada sel kanker turunan sel epitel, namun tidak menginduksi apoptosis pada sel sehat (Spencer *et al.*, 2000). Untuk saat ini, belum terdapat obat yang meningkatkan regulasi DR4/TRAIL-R1 maupun DR5/TRAIL-R2 (Bodvael *et al.*, 2010).

Apoptosis merupakan kemampuan sel untuk membunuh dirinya sendiri dengan cara yang terprogram. DR4/TRAIL-R1 merupakan salah satu reseptor yang berperan penting dalam memediasi jalur apoptosis khususnya jalur ekstrinsik. DR4/TRAIL-R1 merupakan reseptor transmembran yang mengandung domain kematian intraseluler yang berperan penting untuk induksi apoptosis. Aktivasi DR4/TRAIL-R1 dilaporkan pada beberapa model sel kanker antara lain sel leukemia, sel limfoma, sel myeloma, sel kanker serviks (HeLa), sel kanker kolorektal, sel kanker hepar, sel kanker renal, sel kanker paru, neuroblastoma, sel kanker ovarium, sel kanker pankreas, dan sel kanker prostat (Yan *et al.*, 2004).

Aktivasi DR4/TRAIL-R1 pada sel kanker kolon dilaporkan sekitar 80%, sel kanker renal sekitar 70%, sel kanker serviks HeLa sekitar 50%, dan dibawah 30% untuk sel kanker embrionik renal, sel kanker pankreas, stem sel mesenkimal, dan sel kanker paru (Chirlei *et al.*, 2009).

Sel HeLa merupakan salah satu model sel kanker yang telah banyak digunakan untuk penelitian, khususnya penelitian kanker serviks. Sel HeLa pada penelitian ini digunakan sebagai salah satu model sel kanker yang akan diuji aktivasi DR4/TRAIL-R1 yang diberi paparan dari ekstrak spons *Aaptos suberitoides*. Sifat sel HeLa yang imortal, agresif, dan mudah dilakukan kultivasi merupakan alasan mengapa sel ini banyak digunakan dibidang penelitian.

Perkembangan penelitian efek sitotoksik dari spons *Aaptos suberitoides* di berbagai negara telah banyak dilakukan, namun penelitian yang ada belum dapat mengungkap mekanisme molekular spons tersebut dalam aktivitasnya sebagai antikanker. Penelitian-penelitian mengenai pengaruh spons *Aaptos suberitoides* terhadap beberapa model sel kanker, sifat DR4/TRAIL-R1, dan cukup tingginya aktivasi DR4/TRAIL-R1 pada sel kanker serviks HeLa merupakan *critical point* dilakukannya penelitian ini. Penelitian ini ditujukan untuk mengembangkan dan melanjutkan penelitian-penelitian yang telah ada guna mengetahui efektivitas dan mekanisme spons *Aaptos suberitoides* sebagai agen terapi kanker serviks.

1.2 Rumusan Masalah

1.2.1 Bagaimana pengaruh senyawa alkaloid aaptamin pada spons *Aaptos suberitoides* terhadap DR4/TRAIL-R1 secara *in silico*?

1.2.2 Apakah ekstrak spons *Aaptos suberitoides* berpengaruh dalam mengaktivasi DR4/TRAIL-R1 pada sel HeLa secara *in vitro*?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Mengetahui pengaruh senyawa alkaloid aaptamin pada spons

Aaptos suberitoides terhadap DR4/TRAIL-R1 secara *in silico*.

1.3.2 Mengetahui pengaruh ekstrak spons *Aaptos suberitoides* dalam

mengaktivasi DR4/TRAIL-R1 pada sel HeLa secara *in vitro*.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Akademik

Bagi mahasiswa bermanfaat sebagai pembelajaran dalam mengembangkan suatu ide penelitian mengenai alternatif terapi kanker serviks menggunakan ekstrak spons laut *Aaptos suberitoides* yang bermanfaat pada pengembangan profesi.

1.4.2 Manfaat Praktis

Bagi masyarakat bermanfaat sebagai alternatif terapi kanker serviks yang efektif dan aplikatif, sedangkan bagi pemerintah bermanfaat untuk memperjelas mekanisme ekstrak spons laut *Aaptos suberitoides* melalui aktivitas senyawa kimia secara biomolekuler dalam terapi kanker serviks.