

**EFEK SITOTOKSIK DAN SELEKTIVITAS EKSTRAK
HEKSANA UMBI RUMPUT TEKI (*Cyperus rotundus L.*)
TERHADAP SEL KANKER KOLON WiDr**

(Skripsi)

**Oleh
ZENITH PUSPITAWATI
2018011068**



**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2024**

ABSTRACT

CYTOTOXIC EFFECT AND SELECTIVITY OF PURPLE NUTSEEDGE (*Cyperus rotundus* L.) HEXANA EXTRACT ON COLORECTAL CANCER CELLS WIDR

By

Zenith Puspitawati

Background: Purple nut sedge tuber are a medicinal plant that has a cytotoxic effect on human cancer cells, including leukemia cells. As a plant that has the potential to be a chemotherapy agent, through this research we will know the cytotoxic activity and selectivity of hexane extract of sedge grass tubers against WiDr colon cancer cells.

Methods: This research is a pure experimental laboratory research (true experimental laboratories) with a post test model with control group design which aims to test the cytotoxicity of hexane extract of sedge grass tubers (*Cyperus roduntus* L.) on cultured colon cancer cells (WiDr) and Vero cells, The cytotoxic test method used is the MTT assay. The cells were incubated with hexane extract of sedge grass tubers in 7 concentration series.

Results: The results showed that the hexane extract of sedge grass tubers did not have a cytotoxic effect on WiDr cells and Vero cells ($IC_{50} > 1000$ $\mu\text{g/ml}$), and was not selective against WiDr cells so it was not recommended for direct use as a chemotherapy agent ($IS < 10$).

Conclusions: Hexane extract of sedge grass tubers does not have a cytotoxic and selective effect on WiDr cells.

Keywords: Purple nut sedge, *Cyperus roduntus* L., cytotoxic, selectivity, WiDr cell, sel Vero cell

ABSTRAK

EFEK SITOTOKSIK DAN SELEKTIVITAS EKSTRAK HEKSANA UMBI RUMPUT TEKI (*Cyperus rotundus L.*) TERHADAP SEL KANKER KOLON WiDr

Oleh

Zenith Puspitawati

Latar Belakang: Umbi rumput teki merupakan tanaman obat yang memiliki efek sitotoksik terhadap sel kanker manusia, termasuk pada sel leukemia. Sebagai tanaman yang berpotensi menjadi agen kemoterapi, melalui penelitian ini akan diketahui aktivitas sitotoksik dan selektivitas ekstrak heksana umbi rumput teki terhadap sel kanker kolon WiDr.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental murni laboratoris (*true experimental laboratories*) dengan model *post test with control group design* yang bertujuan untuk menguji sitotoksitas ekstrak heksana umbi rumput teki (*Cyperus roduntus L.*) terhadap kultur sel kanker kolon (WiDr) dan sel Vero, metode uji sitotoksik yang digunakan adalah *MTT assay*. Sel tersebut diinkubasi dengan ekstrak heksana umbi rumput teki dengan 7 seri konsentrasi.

Hasil: Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak heksana umbi rumput teki tidak memiliki efek sitotoksik pada sel WiDr dan sel Vero ($IC_{50} > 1000$ $\mu\text{g/ml}$), serta tidak selektif terhadap sel WiDr sehingga tidak dianjurkan untuk digunakan langsung sebagai agen kemoterapi ($IS < 10$).

Kesimpulan: Ekstrak heksana umbi rumput teki tidak memiliki efek sitotoksik dan selektivitas terhadap sel WiDr.

Kata Kunci: Rumput teki, *Cyperus roduntus L.*, sitotoksik, selektivitas, sel WiDr, sel Vero

**EFEK SITOTOKSIK DAN SELEKTIVITAS EKSTRAK
HEKSANA UMBI RUMPUT TEKI (*Cyperus rotundus L.*)
TERHADAP SEL KANKER KOLON WiDr**

**Oleh
ZENITH PUSPITAWATI
2018011068**

Skripsi

**Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Meperoleh Gelar
SARJANA KEDOKTERAN**

Pada

**Fakultas Kedokteran
Universitas Lampung**



**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2024**

Judul Skripsi : **EFEK SITOTOKSIK DAN SELEKTIVITAS
EKSTRAK HEKSANA UMBI RUMPUT TEKI
(*Cyperus rotundus L.*) TERHADAP SEL KANKER
KOLON WiDr**


Nama Mahasiswa : Zenith Puspitawati
NPM : 2018011068
Program Studi : Pendidikan Dokter
Fakultas : Kedokteran



Pembimbing I,

Pembimbing II,



Dr. dr. Susianti, S.Ked., M.Sc.
NIP. 197808052005012003


dr. Intanri Kurniati, S.Ked., Sp.PK
NIP. 198012222008122002

MENGETAHUI

2. Dekan Fakultas Kedokteran




Dr. dr. Evi Kurniawaty, S.Ked., M.Sc.
NIP. 197601202003122001

MENGESAHKAN

1. Tim Penguji

Ketua

: Dr. dr. Susianti, S.Ked., M.Sc.



Sekretaris

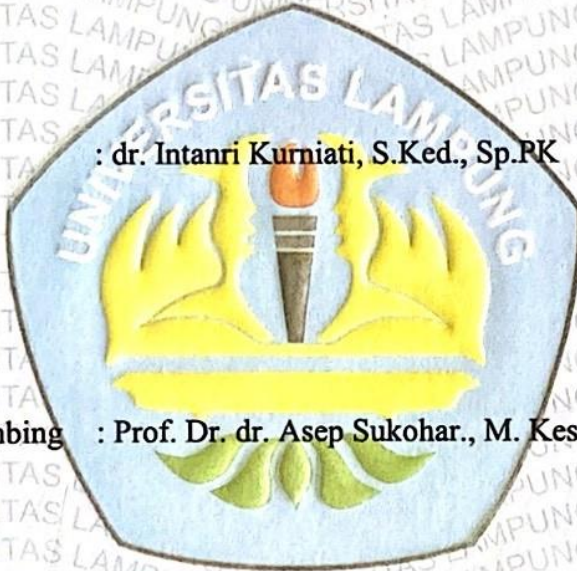
: dr. Intanri Kurniati, S.Ked., Sp.PK



Penguji

Bukan Pembimbing

: Prof. Dr. dr. Asep Sukohar., M. Kes., Sp. KKLK



2. Dekan Fakultas Kedokteran

Dr. dr. Evi Kurniawaty, S.Ked., M.Sc.

NIP. 197601202003122001



Tanggal Lulus Ujian Skripsi : 11 Januari 2024

LEMBAR PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa :

1. Skripsi dengan judul **“EFEK SITOTOKSIK DAN SELEKTIVITAS EKSTRAK HEKSANA UMBI RUMPUT TEKI (*Cyperus rotundus L.*) TERHADAP SEL KANKER KOLON WiDr”** adalah hasil karya saya sendiri dan tidak melakukan penjiplakan atas karya penulis lain dengan cara tidak sesuai tata etika ilmiah yang berlaku dalam akademik atau yang dimaksud dengan plagiarisme.
2. Hak intelektual atas karya ilmiah ini diserahkan sepenuhnya kepada Universitas Lampung.

Atas pernyataan ini, apabila dikemudian hari ternyata ditemukan adanya ketidakbenaran, saya bersedia menanggung akibat dan sanksi yang diberikan kepada saya.

Bandar Lampung, Januari 2024

Pembuat pernyataan



Zenith Puspitawati

RIWAYAT HIDUP

Penulis dilahirkan di Bandung, pada 30 Januari 2002 sebagai anak kedua dari dua bersaudara (kakak perempuan bernama Devi Pratiwi Sudrajat S.Pd., Gr., M. Pd) dari (Alm) Bapak Asep Sudrajat, S. Pd dan Ibu Aning Karwati, S. Pd., M. M.Pd. Penulis menyelesaikan pendidikan Taman Kanak-Kanak (TK) di TK Nurul Iman, Bandung pada 2007, pendidikan Sekolah Dasar (SD) di SDN Sukamenak 02 Bandung diselesaikan pada tahun 2013, pendidikan Sekolah Menengah Pertama (SMP) di SMPN 01 Margahayu diselesaikan pada tahun 2016, dan pendidikan Sekolah Menengah Atas (SMA) di SMAN 11 Bandung diselesaikan pada tahun 2019.

Selama menjadi pelajar, penulis aktif mengikuti beberapa organisasi sekolah seperti OSIS dan ROHIS. Penulis terdaftar sebagai mahasiswi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung pada tahun 2020 melalui jalur Seleksi Bersama Masuk Perguruan Tinggi Negeri. Selama menjadi mahasiswa, penulis aktif dalam mengikuti kegiatan organisasi mahasiswa. Penulis pernah menjadi anggota aktif *Centre of Indonesia Medical Student Association (CIMS)* pada tahun 2021-2022 dengan spesifikasi *Standing Committee on Public Health (SCOPH)* dan sampai saat ini aktif menjadi *Public Health Leader (PHL)*, wakil ketua divisi kestarikan pada acara Dies Natalis FK Unila-19 tahun 2021, Kepala Dinas Pengembangan Sumber Daya Manusia (PSDM) BEM FK Unila periode 2022-2023.

MOTTO

Dengan kerendahan hati dan rahmat Allah SWT, kupersembahkan untuk keluarga terkasih, guru, sahabat, teman, dan semua pihak yang terlibat dan selalu mendoakan.

“Rencana Allah padamu lebih baik dari rencanamu. Terkadang Allah menghalangi rencanamu untuk menguji kesabaranmu, maka perhatikanlah kepada-Nya kesabaran yang indah. Tak lama kamu akan melihat sesuatu yang menggembirakanmu.” – Ibnu Qayyim Al Jauzi

SANWACANA

Alhamdulillahirobbil'alamin segala dan Syukur penulis panjatkan kehadiran ALLAH SWT, karena berkat rahmat-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan skripsi ini guna memenuhi salah satu persyaratan dalam mencapai gelar Sarjana Kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.

Adapun judul skripsi ini yaitu :

“EFEK SITOTOKSIK DAN SELEKTIVITAS EKSTRAK HEKSANA UMBI RUMPUT TEKI (*Cyperus rotundus L.*) TERHADAP SEL KANKER KOLON WiDr”

Selama proses penulisan skripsi ini, penulis mendapatkan banyak bantuan, kritik, saran, dan bimbingan dari berbagai pihak. Dengan segala kasih dan kerendahan hati penulis ingin menyampaikan rasa terimakasih secara mendalam kepada:

1. ALLAH SWT Yang Maha Pengasih dan Maha Penyayang, menciptakan siang dan malam yang selalu mengiringi hidup penulis, dan Nabi Muhammad SAW yang selalu menjadi suri tauladan dan inspirasi dalam kehidupan penulis.

2. Kedua orang tua tercinta dan sangat luar biasa, Ayah dan Mamah, terima kasih banyak atas doa, kasih sayang, cinta, kesabaran yang tak terhingga, kepercayaan, dan semangat yang selalu diberikan kepadaku. Untuk (Alm) Asep Sudrajat selaku ayah saya yang sudah meninggal ketika saya masih menempuh pendidikan SMA kelas 12. Semoga beliau bangga dengan perjuangan anaknya. Terima kasih mamah dan ayah telah menjadi orang tua yang sangat luar biasa untukku. Terima kasih mamah atas segala saran, kata-kata penghiburan, dukungan moril dan materil yang sangat luar biasa selama proses perkuliahan, penelitian, dan penulisan skripsi ini sehingga penulis dapat menyelesaikannya dengan baik
3. Kakakku tersayang, Devi Pratiwi Sudrajat yang selalu membantu saya dalam segala hal, memberikan saran, motivasi, serta semangat di setiap saya berada dalam keadaan senang dan sedih.
4. Prof. Dr. Ir. Lusmeilia Afriani, D. E. A., IPM., selaku Rektor Universitas Lampung.
5. Dr. dr. Evi Kurniawaty, S. Ked., M. Sc, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.
6. Dr. dr. Susianti, S. Ked., M. Sc selaku dosen pembimbing I atas kesediaannya meluangkan waktu dan tenaga, membimbing dengan penuh kesabaran, memberikan ilmu, nasihat, kritik, dan saran yang sangat bermanfaat selama proses penyelesaian skripsi ini.
7. dr. Intanri Kurniati, S. Ked., Sp. PK., selaku dosen pembimbing II atas kesediaannya meluangkan waktu, membimbing dengan baik, memberikan

8. ilmu, kritik, dan saran yang sangat bermanfaat selama proses penyelesaian skripsi ini.
9. Prof. Dr. dr. Asep Sukohar., M. Kes., Sp. KKLP selaku pembahas atas kesediaannya meluangkan waktu, memberikan ilmu, pikiran, tenaga, kritik dan saran yang sangat bermanfaat dalam penyelesaian skripsi ini.
10. dr. Rika Lisiswanti, MMedEd selaku pembimbing akademik yang selalu memberikan bimbingan, motivasi, dan masukan yang membangun selama proses perkuliahan.
11. Seluruh dosen, staf TU, akademik, dan administrasi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung yang turut membantu dalam proses pendidikan, penelitian dan penyusunan skripsi ini.
12. Bapak Syaiful Bahri, M. Si dan seluruh staf Lab Kimia organik FMIPA Unila yang turut membantu dalam proses penelitian.
13. Ibu Rumbiwati, M. Sc dan seluruh staf Lab Parasitologi FK UGM yang turut membantu dalam proses penelitian.
14. Sahabat kuliahku Alyssa, Adinda, Arpa, Kurnia, Ammar, Gatra. Terima kasih banyak atas segala kasih, dukungan, dan bantuannya selama aku berada di pre-klinik ini. Terima kasih banyak untuk semua sahabatku telah menjadi rumah keduku untuk melepas penat dan stres selama proses perkuliahan, terima kasih banyak atas dukungannya setiap aku mendapat kesulitan, canda tawa, penghiburan, dan nasihat yang sangat membantuku bertahan selama kuliah.
15. Sahabatku di masa SMP dan SMA yang tidak bisa kusebutkan satu-satu terima kasih banyak telah menjadi tempatku berbagi kesedihan, keceriaan,

16. penat, kerumitan pikiran, dan rasa syukur, menjadi pendengar yang baik, memberikan banyak pujian, menyenangkan hati, dan masukan yang tidak kudapatkan dari orang lain.
17. Keluarga Besar BEM FK Unila dan seluruh staf, staf khusus, juga staf muda PSDM. Terima kasih banyak telah menjadi tempatku melupakan kesulitan perkuliahan, berbagi canda tawa, kehangatan, dan dukungan..
18. Teman seperbimbingan skripsiku, Angelica, terima kasih banyak atas saran dan bantuannya selama proses penyelesaian skripsi ini. Terima kasih sudah berjuang bersama-sama dalam menyelesaikan skripsi ini.
19. Seluruh teman-teman T20MBOSIT, terimakasih telah kebersamai selama proses perkuliahan, menjadi keluarga, dan mengukir kenangan yang tidak terlupakan.
20. DPA 11, Adrenal, terima kasih banyak telah menjadi penyemangat dan keluarga di FK Unila.
21. Teman-teman KKN Desa Banjar Agung, Julie, Devina, Maria, Wayan, Beto, Sabil. Terima kasih atas semangat dan kunjungannya selama aku seminal proposal, semoga kita sukses di hal yang dicita-citakan.
22. Seluruh pihak yang tidak bisa penulis sebutkan satu persatu, terima kasih telah membantu selama proses perkuliahan dan penyelesaian skripsi.

Akhir kata penulis menyadari sepenuhnya bahwa skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan karena menyadari segala keterbatasan yang ada. Semoga Tuhan ALLAH SWT senantiasa memberikan rahmat dan balasan yang

berlipat atas segala bantuan dan kebaikan yang telah diberikan kepada penulis dalam menyelesaikan skripsi ini. Aamiin.

Bandar Lampung, 8 Januari 2024

Penulis

Zenith Puspitawati

DAFTAR ISI

| | |
|---|-----------|
| DAFTAR ISI | i |
| DAFTAR TABEL | iv |
| DAFTAR GAMBAR | v |
| BAB I PENDAHULUAN | 1 |
| 1.1 Latar Belakang..... | 1 |
| 1.2 Perumusan Masalah..... | 2 |
| 1.3 Tujuan Penelitian..... | 3 |
| 1.3.1 Tujuan umum..... | 3 |
| 1.3.2 Tujuan khusus..... | 3 |
| 1.4 Manfaat Penelitian..... | 3 |
| BAB II TINJAUAN PUSTAKA | 4 |
| 2.1 Kanker dan Mekanisme Apoptosis..... | 4 |
| 2.1.1 Siklus Sel Terhadap Pembentukan Kanker..... | 4 |
| 2.1.2 Gambaran Umum Kanker..... | 5 |
| 2.1.3 Peran Onkogen dan <i>Tumor Suppressor Gene</i> pada Karsinogenesis..... | 9 |
| 2.2 Kanker Kolon..... | 12 |
| 2.2.1 Definisi..... | 13 |
| 2.2.2 Patofisiologi..... | 13 |
| 2.2.3 Karsinogenesis pada Kolon..... | 14 |
| 2.2.4 Gejala Klinis..... | 16 |
| 2.2.5 Prevalensi Kanker Kolon..... | 16 |
| 2.3 Sel WiDr..... | 18 |
| 2.4 Sel Vero..... | 18 |
| 2.5 Tinjauan Tanaman Rumput Teki (<i>Cyperus rotundus Linn</i>)..... | 20 |

| | |
|--|-----------|
| 2.5.1 Klasifikasi | 20 |
| 2.5.2 Morfologi Rumput Teki (<i>Cyperus rotundus Linn</i>) | 21 |
| 2.5.3 Kandungan Kimia dan Manfaat | 22 |
| 2.6 Potensi Rumput Teki sebagai Antikanker | 22 |
| 2.7 Uji Sitotoksisitas | 24 |
| 2.8 Uji Selektivitas | 25 |
| 2.9 Penelitian Terdahulu..... | 27 |
| 2.10 Landasan Teori | 28 |
| 2.11 Kerangka Konsep | 31 |
| 2.12 Hipotesis Penelitian | 31 |
| BAB III METODE PENELITIAN | 32 |
| 3.1 Rancangan Penelitian | 32 |
| 3.2 Variabel Penelitian | 32 |
| 3.3 Definisi Operasional Variabel Penelitian | 33 |
| 3.4 Populasi dan Sampel..... | 33 |
| 3.5 Lokasi Penelitian | 34 |
| 3.6 Alat dan Bahan | 34 |
| 3.6.1 Alat Penelitian..... | 34 |
| 3.6.2 Bahan Penelitian | 35 |
| 3.7 Jalan Penelitian..... | 35 |
| 3.7.1. Pembuatan Ekstrak (Bahan Uji) | 35 |
| 3.7.2. Persiapan Uji Sitotoksik dan Selektivitas | 36 |
| 3.7.3 Uji Sitotoksik dengan <i>MTT assay</i> | 38 |
| 3.7.4 Uji Selektivitas..... | 39 |
| 3.7.5 Analisis Data..... | 40 |
| 3.8 Alur penelitian | 42 |
| BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN..... | 43 |
| 4.1 Hasil Penelitian..... | 43 |
| 4.1.1 Hasil Uji Sitotoksik terhadap Sel WiDr..... | 43 |
| 4.1.2 Hasil Uji Sitotoksik terhadap Sel Vero..... | 45 |
| 4.1.3 Hasil Uji Selektivitas | 46 |
| 4.2 Pembahasan | 47 |

| | |
|--|-----------|
| BAB V KESIMPULAN DAN SARAN..... | 51 |
| 5.1 Kesimpulan..... | 51 |
| 5.2 Saran | 51 |
| DAFTAR PUSTAKA | 52 |

DAFTAR TABEL

| Tabel | Halaman |
|--|---------|
| 2. 1 Penelitian Terdahulu. | 27 |
| 3. 1 Definisi Operasional Variabel Penelitian..... | 33 |
| 4. 1 Hasil Uji MTT Sel WiDr Perlakuan Ekstrak Umbi Rumput Teki Selama 24 jam..... | 44 |
| 4. 2 Hasil Uji MTT Sel Vero Perlakuan Ekstrak Umbi Rumput Teki Selama 24 jam | 45 |

DAFTAR GAMBAR

| Gambar | Halaman |
|--|---------|
| Gambar 2. 1 Siklus Sel..... | 4 |
| Gambar 2. 2 Proses Karsinogenesis | 9 |
| Gambar 2. 3 Jalur Apoptosis : Jalur Intrinsik (kiri) dan Jalur Ektrinsik (kanan).. | 12 |
| Gambar 2. 4 Anatomi Kolon, Polip, dan Kanker Kolon..... | 14 |
| Gambar 2. 5 Interaksi Protein Keluarga Bcl-2..... | 16 |
| Gambar 2. 6 Pengamatan ekspresi COX-2 sel kanker WiDr | 18 |
| Gambar 2. 7 Sel Vero dalam Media Kultur | 20 |
| Gambar 2. 8 Rumput Teki (<i>Cyperus rotundus Linn</i>) | 20 |
| Gambar 2. 9 Umbi Rumput Teki..... | 22 |
| Gambar 2. 10 Kerangka Teori..... | 30 |
| Gambar 2. 11 Kerangka Konsep | 31 |
| Gambar 3. 1 Skema Pengisian Mikrokultur untuk Uji Sitotoksik | 39 |
| Gambar 3. 2 Alur Penelitian..... | 42 |
| Gambar 4. 1 Sel WiDr dalam Sel Kontrol... .. | 43 |
| Gambar 4. 2 Grafik Perbandingan Persentase Viabilitas Sel WiDr..... | 45 |
| Gambar 4. 3 Grafik Perbandingan Persentase Viabilitas Sel Vero | 46 |

DAFTAR LAMPIRAN

- Lampiran 1 Persetujuan Etik (*Ethical Approval*)
- Lampiran 2 Surat Izin Penelitian
- Lampiran 3 Surat Keterangan telah Melakukan Penelitian
- Lampiran 4 Proses Pembuatan Ekstrak Umbi Rumput Teki
- Lampiran 5 Prosedur penelitian
- Lampiran 6 Gambar Hasil Uji Sitotoksik
- Lampiran 7 Pengolahan Data Uji Sitotoksik Sel Widr
- Lampiran 8 Pengolahan Data Uji Sitotoksik Sel Vero

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker adalah kondisi patologis yang ditandai oleh pertumbuhan sel-sel abnormal yang tidak terkendali, di mana sel-sel tersebut memiliki kemampuan untuk menyerang jaringan sekitarnya secara invasif. Proses ini sering kali dimulai dari satu sel yang mengalami mutasi genetik atau perubahan abnormal dalam DNA, kemudian sel mengalami pembelahan yang tidak terkendali dan pertumbuhan jaringan yang tidak normal, disebut tumor. (Weinberg, 2014). Jumlah penderita kanker mencapai angka 18.078.957 jiwa pada tahun 2018 dan diprediksi akan meningkat pada tahun 2040 yaitu sebanyak 29.532.994 jiwa (Bray *et al.*, 2018). Hasil riset kesehatan dasar, di Indonesia dari tahun 2013 hingga tahun 2018 penderita kanker mengalami peningkatan, yaitu dari 1.4 persen menjadi 1.8 persen (Kemenkes RI, 2018).

Kanker usus besar dan rectum yang juga dikenal sebagai kanker kolorektal, merupakan kanker yang menduduki peringkat ketiga setelah kanker paru-paru dan kanker payudara. Kanker kolorektal, khususnya kanker kolon, memiliki tingkat kejadian yang tinggi. Menurut penelitian oleh Jemal pada tahun 2008, tercatat sebanyak 108.070 kasus kanker kolon di Amerika pada tahun tersebut, dengan 49.960 di antaranya berujung pada kematian.

Di Indonesia, kanker kolorektal menempati peringkat ketiga sebagai penyebab kematian akibat kanker, dengan jumlah kasus mencapai 15.985 pada laki-laki dan 11.787 pada perempuan (Kemenkes RI, 2018). Data ini sejalan dengan prevalensi kanker kolorektal yang dilaporkan oleh World Health Organization (WHO) pada tahun 2018, yang mencatat adanya 731.000 kasus kematian akibat kanker kolorektal di Indonesia.

Salah satu penyembuhan kanker adalah melalui kemoterapi, tetapi kemoterapi memiliki efek samping yang merugikan. Alternatif pengobatan kanker adalah dengan menggunakan bahan alam, seperti berbagai tumbuhan obat. Perlu adanya penelitian mengenai pengobatan kanker kolon menggunakan bahan berbasis alam yang tidak banyak menimbulkan efek samping.

Salah satu bahan alam yang memiliki sifat sebagai agen pencegahan kanker adalah umbi rumput teki (*Cyperus rotundus* L.). Tanaman ini tumbuh secara liar di berbagai wilayah di Indonesia yang memiliki iklim tropis. Menurut Sivapalan (2013), umbi rumput teki telah lama dimanfaatkan sebagai obat tradisional untuk berbagai jenis penyakit, termasuk sebagai agen antikanker. Kandungan umbi rumput teki diduga memiliki efek antioksidan, berfungsi sebagai perlindungan terhadap kerusakan DNA, dan memiliki efek sitotoksik terhadap sel kanker manusia SH-SY5Y (Hu *et al.*, 2017).

Di antara sel kanker kolon, terdapat salah satu yang digunakan sebagai model adalah sel WiDr. Melalui penelitian ini akan diketahui aktivitas sitotoksik dan selektivitas ekstrak heksana umbi rumput teki terhadap sel kanker WiDr. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi dasar pengembangan rimpang rumput teki sebagai obat kanker kolon.

1.2 Perumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah dikemukakan sebelumnya, maka dapat dirumuskan masalah sebagai berikut :

1. Apakah ekstrak heksana umbi rumput teki (*Cyperus rotundus* L.) memiliki efek sitotoksiknya terhadap sel kanker kolon WiDr?
2. Apakah ekstrak heksana umbi rumput teki (*Cyperus rotundus* L.) selektif pada sel kanker kolon WiDr?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum :

Mengkaji efek sitotoksik dan selektivitas ekstrak heksana umbi rumput teki (*Cyperus rotundus L.*) terhadap sel kanker kolon WiDr dalam rangka mengembangkan umbi rumput teki sebagai obat kanker kolon.

1.3.2 Tujuan khusus :

1. Untuk mengetahui efek sitotoksik ekstrak heksana umbi rumput teki (*Cyperus rotundus L.*) terhadap sel kanker kolon WiDr.
2. Untuk mengetahui efek selektivitas ekstrak heksana umbi rumput teki (*Cyperus rotundus L.*) terhadap sel kanker kolon WiDr.

1.4 Manfaat Penelitian

1. Manfaat teoritis

Secara teoritis hasil penelitian diharapkan dapat memberikan informasi yang diakui secara ilmiah mengenai efek dan kegunaan tanaman rumput teki (*Cyperus rotundus L.*) sebagai terapi kanker kolon.

2. Manfaat praktis

Secara praktis penelitian ini dapat menjadi dasar untuk penelitian lebih lanjut yang lebih mendalam, bertujuan sebagai langkah awal dalam pengembangan penelitian terkait terapi kanker kolon.

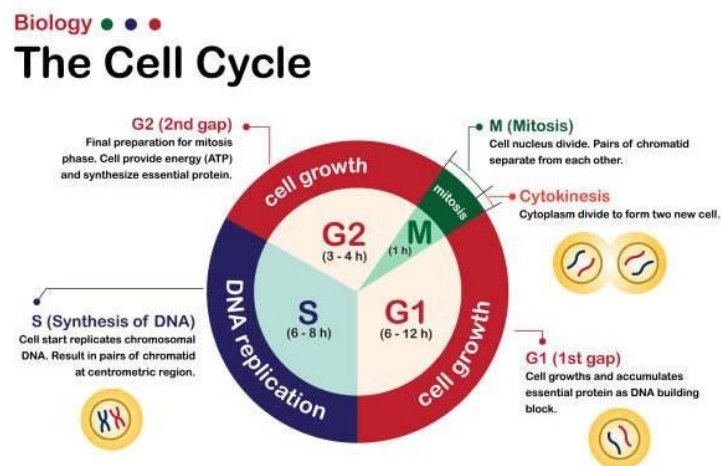
BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kanker dan Mekanisme Apoptosis

2.1.1 Siklus Sel Terhadap Pembentukan Kanker

Siklus sel terdiri atas tahap interfase dan mitosis. Pada tahap interfase, terdapat beberapa subdivisi yang krusial dalam proses pembelahan sel dan pemeliharaan materi genetik. Subdivisi ini terbagi menjadi G1, S, dan G2. Selain itu, sel juga bisa memasuki fase keempat yang disebut G0 saat sel ditakdirkan untuk berhenti membelah dan mengalami kematian sel. Namun selama siklus sel berlangsung, terdapat situasi yang memungkinkan sel berkembang biak secara tidak terkendali sehingga menyebabkan terjadinya kanker sel (Marcadante dan Kasi, 2023).



Gambar 2. 1 Siklus Sel
(<https://www.istockphoto.com/>)

Tahap perkembangan setelah terjadi mitosis, di mana sel terbagi menjadi dua, mereka memasuki fase G1 yang merupakan fase istirahat dan pemeriksaan genetik menyeluruh sebelum sel dapat memulai proses replikasi DNA. Tahap replikasi DNA ini terjadi saat fase S dari interfase dan memiliki peran penting dalam pembentukan kromatid yang nantinya dapat terpisah dalam siklus sel. Setelah melewati fase S, sel kembali masuk ke fase istirahat yang dikenal sebagai G2 sebelum melanjutkan siklus sel dengan mitosis. Cyclins dan Cyclin-dependent kinases (CDK) adalah dua protein utama yang mengatur siklus sel. CDK dihasilkan sepanjang siklus sel dan berfungsi untuk mengfosforilasi protein-protein yang esensial bagi pertumbuhan sel yang sehat. CDK bertindak dengan subunit katalitik dengan membentuk kompleks heterodimer dengan Cyclin yang berfungsi sebagai subunit pengatur. Sel manusia memiliki 20 CDK dan 29 Cyclin. CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK6, dan CDK7 secara langsung mengatur transisi siklus sel dan pembelakan sel, CDK7-11 memediasi transkripsi gen (Ding *et al.*, 2020).

Di sisi lain, siklin diproduksi hanya pada periode tertentu dalam siklus sel dan berperan sebagai pengatur. Ketika salah satu dari protein-protein ini tidak bekerja sebagaimana mestinya, komponen-komponen terkait menjadi tidak efektif, seperti misalnya INK4a/ARF yang mengodekan protein penghambat tumor. Ketidakberfungsian ini dapat mengakibatkan pertumbuhan tumor dan potensial terjadinya kanker pada sel-sel tertentu. Gen p53, sebuah gen penekan tumor yang memegang peranan penting dalam menjaga siklus sel, berfungsi sebagai faktor transkripsi yang mendorong penghentian pertumbuhan, memperbaiki DNA, dan pada akhirnya, mengatur proses apoptosis atau kematian sel dalam situasi yang merugikan (Gallaud *et al.*, 2020).

Salah satu mekanisme utama dalam perbaikan DNA dikenal sebagai perbaikan eksisi basa, yang bertanggung jawab dalam memperbaiki kesalahan pada basa-basa di seluruh siklus sel. Selain itu, p53 juga mengontrol ekspresi banyak protein penghambat seperti p21 dan GADD45.

Protein-protein ini mampu menghambat aktivitas Cdc2, yang sangat penting bagi sel dalam proses mitosis atau meiosis. Fungsi protein p21 juga memungkinkan sel untuk bergerak dari fase S dengan mengatur aktivitas protein lainnya seperti CDK2, yang merupakan kinase penting dalam sintesis DNA. Tanpa kehadiran gen penekan ini, fungsi protein-protein tersebut tidak akan terhambat secara efektif, yang bisa menyebabkan terjadinya kanker pada sel. Kanker juga bisa berkembang pada fase S jika mekanisme perbaikan yang disebutkan sebelumnya tidak beroperasi dengan baik, atau jika DNA polimerase kehilangan kemampuannya dalam mengoreksi pasangan-pasangan yang tidak sesuai selama fase S. Hal ini dapat menyebabkan ketidakstabilan DNA dan meningkatkan risiko terjadinya mutasi *frameshift* yang dapat mengakibatkan ketidakberfungsian protein-protein pengatur (Marcadante dan Kasi, 2023).

2.1.2 Gambaran Umum Kanker

Kanker dapat muncul dari kerusakan genetik yang mengenai proto-onkogen dan *tumor suppressor gene* (TSG). Proto-onkogen merupakan kelompok gen yang berperan pada jalur aktivasi yang mengarah pada pertumbuhan seluler. Peran proto-onkogen antara lain meregulasi proliferasi, apoptosis, dan diferensiasi sel. TSG atau gen penekan tumor adalah sekumpulan gen yang dalam keadaan normal memiliki fungsi dalam mengaktifkan jalur perbaikan DNA, menghambat pembelahan sel, memicu apoptosis, dan menekan proses metastasis. (Rahmawati, 2021).

Tumor terbagi menjadi tumor jinak (*benigna*) dan tumor ganas (*maligna*) atau kanker. Dalam kasus kanker, terjadi ketidaknormalan dalam regulasi fungsi protein yang dihasilkan oleh proto-onkogen dan TSG. Mutasi pada proto-onkogen dapat mengubahnya menjadi onkogen, memicu pertumbuhan sel yang berlebihan. Perubahan fisiologi sel pada kanker melibatkan pemenuhan kebutuhan sinyal pertumbuhan sendiri, kekebalan terhadap sinyal anti-pertumbuhan, kemampuan untuk menghindari apoptosis, potensi replikasi sel yang tidak terbatas, kemampuan

angiogenesis, serta kemampuan invasi dan metastasis jaringan (Weinberg, 2014).

Pada awalnya proses terbentuknya kanker (karsinogenesis) memiliki konsep multi-tahap, pada tahun 1948 Berenblum dan Schubik pertama kali mengusulkan tahap proses karsinogenesis. Selanjutnya beberapa penelitian mengklasifikasikan karsinogenesis menjadi menjadi tiga tahap, yaitu :

1. Inisiasi

Tahap insisi dianggap sebagai awal dari proses karsinogenesis, di mana genom sel mengalami mutasi, menciptakan potensi terjadinya pertumbuhan neoplastik, yang merupakan kecenderungan sel yang terkena dan menuju transformasi ke kondisi neoplastik berikutnya. DNA manusia yang bertanggung jawab atas transformasi tersebut disebut sebagai onkogen. Banyak onkogen yang aktif telah diidentifikasi melalui teknik kloning molekuler, seperti pada karsinoma kandung kemih, limfoma Burkitt, karsinoma paru-paru, karsinoma payudara, dan beberapa jenis karsinoma lainnya. Inisiasi neoplasia pada dasarnya adalah perubahan yang tak dapat dibalik pada sel target somatik yang sesuai. Secara sederhana, inisiasi melibatkan perubahan pada satu sel yang stabil yang dapat muncul secara spontan atau diakibatkan oleh paparan karsinogen..dapat terjadi dalam beberapa jam atau beberapa hari, di mana sel normal terpapar agen karsinogen berupa fisik, kimia, dan biologi yang mengakibatkan kerusakan gen, apabila tidak diperbaiki maka akan menyebabkan mutasi seluler irreversible (Buckle *et al.*, 2013).

2. Promosi

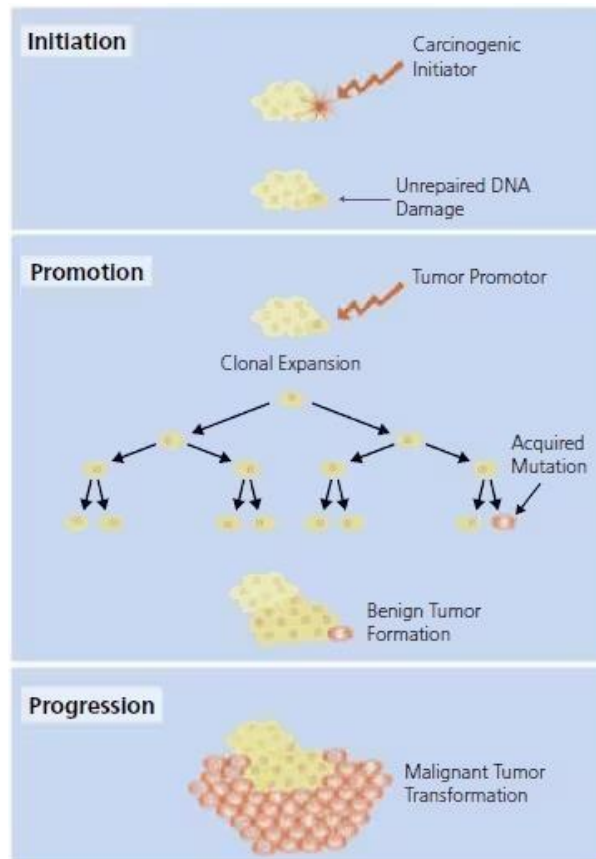
Selanjutnya, pada tahap promosi yang berlangsung dalam waktu cukup lama, yaitu beberapa tahun atau puluhan tahun, sel terpapar dengan karsinogen lain (dalam hal ini berperan sebagai promotor) yang memungkinkan sel untuk tumbuh melebihi sel normal. Sel yang telah mengalami transformasi mungkin tetap tidak berbahaya kecuali jika mereka diperangsang untuk mengalami peningkatan pertumbuhan yang

mengacaukan keseimbangan dalam sel secara keseluruhan. Proses perubahan lanjutan dari sel inisiasi menuju transformasi neoplastik mungkin melibatkan beberapa langkah yang membutuhkan waktu dan paparan berulang untuk merangsang pertumbuhan yang tidak normal. Pembentukan neoplasma sangat dipengaruhi oleh kondisi lingkungan di dalam dan di luar sel yang mungkin meningkatkan kemampuan pertumbuhan sel dari proses komunikasi antar sel yang mengatur otonomi seluler. Hal ini memungkinkan koordinasi antara pemeliharaan jaringan dan perkembangan sel (Fauziah R, 2018).

3. Progresi

Progresi adalah proses di mana perubahan berturut-turut pada neoplasma secara bertahap meningkatkan keganasan subpopulasi. Meskipun mekanisme perkembangan molekuler tumor belum sepenuhnya dipahami, proses ini melibatkan mutasi dan perubahan akibat paparan berulang pada rangsangan karsinogenik, atau oleh tekanan seleksi yang memilih klonal derivatif secara mandiri. Sel yang mengalami inisiasi berkembang biak, menyebabkan peningkatan yang cepat pada ukuran tumor. Seiring dengan pertumbuhan ukuran tumor, sel-sel dapat mengalami mutasi lebih lanjut, yang pada akhirnya menyebabkan peningkatan heterogenitas dalam populasi sel. Tahap progresi dapat berlangsung kurang dari satu tahun (Hathway, 2013).

Kerusakan pada DNA seluler merupakan faktor yang terlibat dalam proses mutagenesis dan pembentukan kanker. Setiap harinya, DNA dalam sel manusia dapat mengalami kerusakan dalam jumlah yang bervariasi, mulai dari beberapa ribu hingga satu juta, yang berasal dari proses baik eksternal (dari luar tubuh) maupun internal metabolik (dari dalam tubuh). Perubahan pada genom sel dapat mengakibatkan kesalahan dalam proses transkripsi DNA, yang kemudian berdampak pada pembentukan protein yang penting untuk fungsi dan sinyal-sinyal yang diperlukan dalam kinerja seluler (Chaterjee dan Walker, 2017).



Gambar 2. 2 Proses Karsinogenesis
(<https://www.sigmaaldrich.com/>)

Gambar 2.2 merupakan model klasik karsinogenesis, di mana terjadi tahapan inisiasi dengan paparan karsinogen yang mengakibatkan perubahan genetik pada satu sel secara berurutan, diikuti oleh fase promosi dengan paparan karsinogen tambahan yang meningkatkan pembelahan sel. Inisiator karsinogenik dari berbagai sumber, seperti radiasi (UV dan sinar-X) serta bahan kimia, dikombinasikan dengan promotor digunakan dalam eksperimen untuk memicu pembentukan tumor. Inisiator genotoksik ini mengubah DNA sel dengan berbagai mekanisme termasuk alkilasi, metabolisme sitokrom P450, atau produksi spesies oksigen reaktif di dalam sel. Jika kerusakan DNA pada sel tidak diperbaiki dengan baik dan sel tidak mengalami penuaan atau apoptosis, peristiwa mutasi DNA pada tingkat sel somatik dapat diikuti oleh proliferasi sel yang dibantu oleh promotor, yang

akhirnya menyebabkan pembentukan tumor ganas selama fase progresi (Weinberg, 2014).

2.1.3 Peran Onkogen dan *Tumor Suppressor Gene* pada Karsinogenesis

Karsinogenesis melibatkan dua kategori utama gen, yakni onkogen dan gen penekan tumor (*tumor suppressor gene*). Onkogen menjadi aktif ketika proto-onkogen yang berperan sebagai regulator siklus sel, mengalami mutasi titik (*point mutation*), perubahan pada struktur kromosom, dan amplifikasi gen. Terdapat tiga mekanisme yang mendasari pembentukan onkogen dari proto-onkogen, yaitu:

1. Mutasi titik yang terjadi pada pengkodean produk protein dari proto-onkogen.
2. Reduplikasi lokal dari segmen DNA yang mengandung proto-onkogen.
3. Translokasi kromosom yang mengakibatkan kehilangan kendali dalam pembelahan sel.

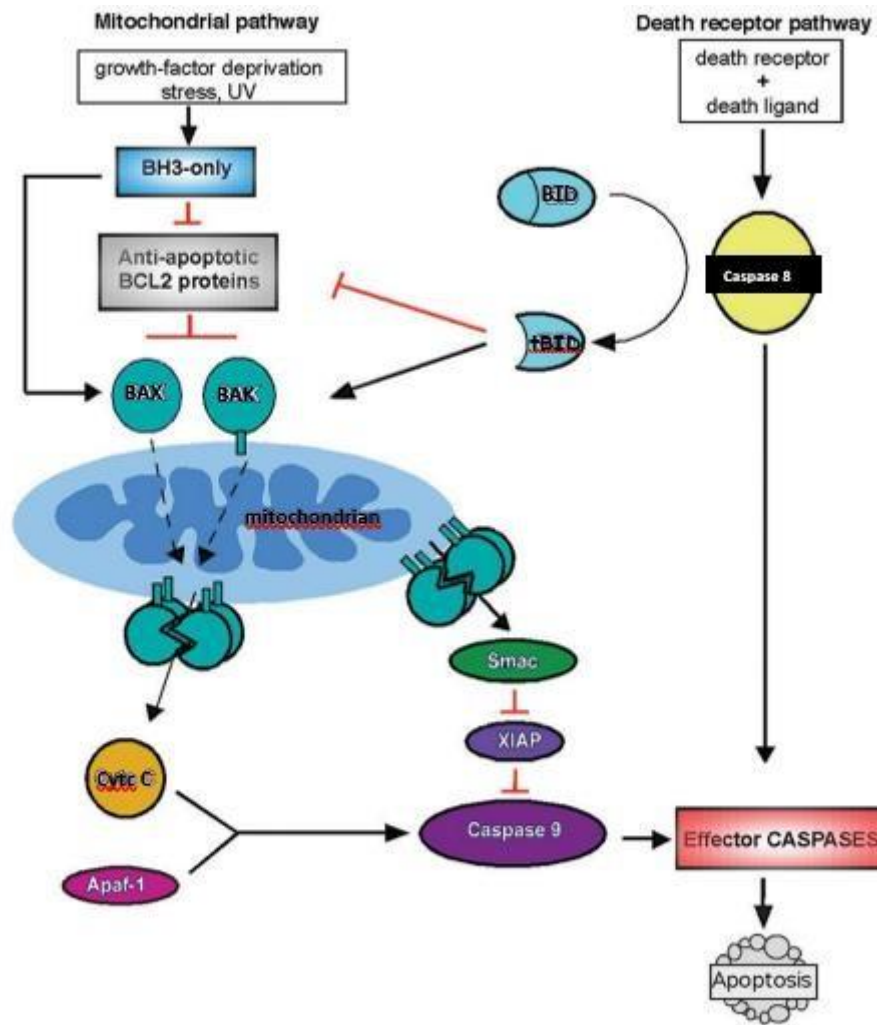
Anti-onkogen pada keadaan normal memiliki peran dalam mengatur pertumbuhan sel, diferensiasi, dan memainkan fungsi kunci dalam mencegah perkembangan kanker pada sel yang normal. Sebaliknya, gen penekan tumor (TSG) berfungsi untuk menghambat pertumbuhan sel, mempengaruhi potensi invasif dan metastasis, serta mengatur aspek-aspek seperti adhesi sel dan aktivitas protease. TSG dapat dikelompokkan menjadi lima jenis, yaitu:

1. Gen yang mengode protein intraseluler yang berperan dalam mengontrol progresi pada tahap tertentu dalam siklus sel, seperti pRB dan p16.
2. Gen yang mengode reseptor untuk hormon atau sinyal yang menghambat proliferasi sel, contohnya *transforming growth factor* (TGF)- β dan *adenomatous polyposis coli* (APC).
3. Gen yang mengode protein *check point* yang berperan dalam menginduksi penahanan siklus sel sebagai respons terhadap kerusakan DNA, seperti *breast cancer type 1 susceptibility protein* (BRCA1), p16, atau p14.

4. Gen yang mengode protein untuk memicu apoptosis, seperti p53.
5. Gen yang mengode protein yang terlibat dalam perbaikan kerusakan, seperti DNA *mismatch repair protein 2* (MSH2).

Kerusakan pada gen tersebut menyebabkan sel tumbuh dari batas sel normal. Salah satu *tumor suppressor gene* yang umum dikenal adalah p53. Pada keadaan normal, p53 berperan dalam menghentikan siklus sel sehingga sel mengalami perbaikan DNA dan merespon sinyal yang datang dari luar. Ketika p53 mengalami mutasi, maka akan kehilangan fungsi (Rahmawati S, 2021).

Apoptosis merujuk pada kematian sel yang terprogram untuk menghilangkan sel-sel yang rusak atau tidak normal. Dalam proses kematian sel terprogram terdapat dua jalur apoptosis, yaitu jalur ekstrinsik dan intrinsik. Jalur ekstrinsik diatur oleh reseptor kematian, seperti *tumor necrosis factor* (TNFR), *Fas receptor* (APO-1 atau CD95), reseptor *TNF-related apoptosis-inducing ligand* (TRAIL). Setelah pengikatan ligan, reseptor-reseptor ini mengaktifkan sinyal *caspase*. *Fas Receptor* akan aktif setelah berikatan dengan *Fas ligand*, kemudian mengalami trimerisasi dan menyebabkan rekrutmen dari *Fas-Associated protein with Death Domain* (FADD). Struktur ini berikatan dengan *procaspase-8* untuk membentuk *Death-Inducing Signalling Complex* (DISC). DISC menyebabkan *caspase-8* teraktivasi sehingga mengaktifkan *Bid*, suatu protein proapoptosis dari keluarga *B cell Lymphoma-2* (Bcl-2) (Ramesh dan Medema, 2020).



Gambar 2. 3 Jalur Apoptosis : Jalur Intrinsik (kiri) dan Jalur Ektrinsik (kanan)
(Dai *et al.*, 2016)

Jalur ekstrinsik dan intrinsik mengaktivasi *caspase-3* yang berfungsi sebagai eksekutor yang memotong sitoskeleton dan mengaktifkan DNase. Aktivasi *caspase* dikendalikan oleh *inhibitors of apoptosis protein (IAPs) family*. Pengaturan membran potensial mitokondria tergantung pada rasio protein pro-apoptosis dengan protein anti-apoptosis dari keluarga Bcl-2. Kelompok pro-apoptosis dari Bcl-2 *family* antara lain Bax, Bad, Bak, Bid, Bcl-XS. Sementara itu kelompok anti-apoptosis adalah Bcl-2, Bcl-XL, Bag-1, Bcl-W. Protein anti-apoptosis merupakan protein membran integral dari mitokondria, retikulum endoplasma, dan membran inti. Sedangkan protein pro-apoptosis terletak di sitosol sampai ada sinyal kematian sel maka akan

berintegrasi ke membran mitokondria (Simstein *et al.*, 2003). Selain protein keluarga Bcl-2, protein lain yang berperan dalam apoptosis adalah p53. Jika terjadi kerusakan DNA yang tidak bisa diperbaiki, maka p53 akan menjadi sinyal pro-apoptosis mengaktifkan jalur apoptosis secara langsung dan menekan gen pro-apoptosis. Mutasi pada p53 menyebabkan aktivasi *caspase* dan apoptosis akan terhambat (Weinberg, 2014).

2.2 Kanker Kolon

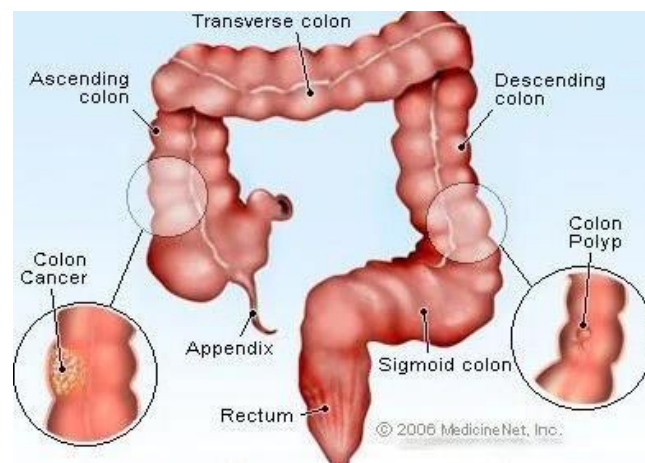
2.2.1 Definisi

Kanker kolon adalah tumor yang bermanifestasi menjadi ganas dan memiliki kemampuan merusak sel DNA dan jaringan sehat lainnya yang berada di sekitar rectum dan kolon. Gejala awal yaitu ditandai dengan munculnya polip jinak karena adanya adenokarsinoma pada usus atau endotel, kemudian berubah ganas dan menjalar luas ke dalam struktur di dekatnya. Tumor dapat dengan cepat menjalar ke sekitar usus sebagai striktura annular yang mempunyai bentuk menyerupai cincin dan dapat berupa masa polipoid besar ((Wang dan Zhang, 2014; Mardalena, 2017).

Dalam perkembangannya, kanker kolon timbul sebagai hasil dari gabungan efek genetik yang terakumulasi, modifikasi protein, dan interaksi sel dengan matriks pada sel epitel kolon. Diduga bahwa inflamasi kronis memiliki peran dalam karsinogenesis dengan cara menghambat apoptosis, menyebabkan kerusakan DNA, dan merangsang proliferasi mukosa secara berkelanjutan. Inflamasi kronis ini dapat dipicu oleh perubahan dalam populasi mikroba usus, baik pada jenis tertentu maupun pada komposisinya secara menyeluruh (Tedja dan Abdullah, 2013).

2.2.2 Patofisiologi

Perubahan dalam fisiologi sel dapat ditandai dengan enam perubahan mendasar untuk menentukan fenotif ganas suatu kanker, antara lain adanya kemampuan sel untuk menghasilkan sinyal pertumbuhan sendiri, ketidakpekaan terhadap sinyal yang menghambat pertumbuhan, kemampuan untuk menghindari apoptosis, kemampuan replikasi tanpa batas, kemampuan angiogenesis yang berkelanjutan, serta kemampuan untuk menyerang dan menyebar (metastasis) ke jaringan lain tanpa kendali (Yuniarti *et al.*, 2017).



Gambar 2. 4 Anatomi Kolon, Polip, dan Kanker Kolon
(*Medicine Net*, 2010)

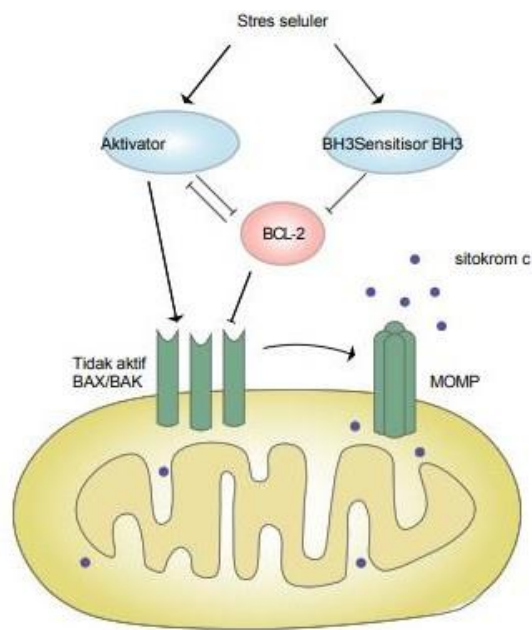
Perkembangan kanker kolon terjadi secara bertahap selama beberapa tahun. Pertumbuhan jaringan dan tumor biasanya ditandai dengan kemunculan polip dalam lapisan mukus kolon sebelum kanker kolon berkembang. Polip tersebut dapat mempunyai sifat jinak maupun ganas. Polip adenoma merupakan polip yang dapat beralih menjadi kanker. Jenis polip lainnya yaitu polip hiperplastik yang umumnya terjadi secara luas di bagian distal usus besar dan memiliki risiko keganasan yang sangat rendah dan polip inflamasi. Transformasi polip menjadi kanker terjadi ketika gen-gen penekan tumor, seperti adenomatous polyposis coli (APC) atau gen perbaikan kesalahan (MLH1), mengalami inaktivasi. Genetika memegang

peran penting dalam hal ini; poliposis adenomatosa familial (FAP) memiliki pola pewarisan autosomal dominan (Raab *et al.*, 2018; Castro *et al.*, 2017).

Normalnya gen *Adenomatous Polyposis Coli (APC) Gene* pada mutasi gen bekerja sebagai gen penekan tumor dengan cara melakukan apoptosis, pada kasus kanker kolon apoptosis tersebut tidak terjadi sehingga pembelahan. Akumulasi perubahan gen memungkinkan untuk menghindari apoptosis dan dapat diamati saat kanker kolon berkembang dari tahap adenoma ke karsinoma. Dua jalur apoptosis terjadi di dalam usus, yaitu apoptosis spontan dan apoptosis yang diinduksi oleh kerusakan. Apoptosis spontan terjadi secara umum, sedangkan apoptosis diinduksi terjadi apabila terdapat respons terhadap tekanan, seperti iradiasi, kemoterapi, dan patogen. Beberapa protein anti-apoptosis dan efektor pro-apoptosis diekspresikan dalam usus besar dan berfungsi dalam kedua jalur apoptosis (Suryantini, *et.al*, 2023; Ramesh dan Medema, 2020).

2.2.3 Karsinogenesis pada Kolon

Ekspresi protein Bcl-2 berperan dalam pembentukan adenoma. Dari semua jenis kanker, Bcl-XL (protein anti-apoptosis dari keluarga Bcl-2) paling sering diamplifikasi pada kanker kolon dan Sebagian besar menunjukkan ekspresi berlebih Bcl-XL. Ekspresi Bcl-XL berlebih membuat populasi yang terdiferensiasi menjadi resistensi terhadap kemoterapi. Selain itu, adanya de-regulasi leukemia myeloid 1 (MCL-1) anti-apoptosis memainkan peran penting dalam resistensi kemoterapi kanker kolon. Berdasarkan penelitian yang sudah ada diketahui ekspresi protein pro-apoptosis Bak menurun pada tumor kolorektal. Mempertimbangkan perubahan yang terjadi pada keluarga Bcl-2 dalam perkembangan karsinogenesis pada kolon, adanya interaksi kompleks dari berbagai regulator membuat tidak ada protein yang dapat secara andal memprediksi respons klinis terhadap terapi. Hal ini penting untuk lebih dikaji mengenai interaksi antara anggota keluarga Bcl-2 yang berperan utama dalam menentukan perkembangan tumor dan respons terapi (Ramesh dan Medema, 2020).



Gambar 2. 5 Interaksi Protein Keluarga Bcl-2
(Ramesh dan Medema, 2020)

2.2.4 Gejala Klinis

Gejala klinis kanker kolorektal dapat dibagi menjadi dua jenis: gejala subakut dan gejala akut. Gejala subakut termasuk perubahan pada pola buang air besar, perdarahan yang tidak disadari, anemia defisiensi besi, sakit perut bagian bawah, dan penurunan berat badan. Sementara gejala akut mencakup obstruksi usus, perforasi, dan metastasis ke organ lain seperti hati yang dapat menimbulkan pruritus dan jaundice. Jika terjadi gejala obstruksi total, perlu dilakukan evaluasi dan penanganan segera karena dapat menimbulkan kondisi darurat yang memerlukan tindakan bedah. Gejala akut seperti perforasi juga memerlukan perhatian cepat, karena dapat disalahartikan sebagai penyakit lain seperti divertikulosis. Metastasis ke organ lain juga dapat menjadi petunjuk awal dari kanker kolon, seperti jaundice yang disebabkan oleh metastasis ke hati. Untuk memastikan diagnosis kanker kolorektal, proses diagnosis dilakukan secara berangsur melalui langkah-langkah yang melibatkan anamnesis, pemeriksaan fisik, dan berbagai uji penunjang seperti pemeriksaan laboratorium dari

laboratorium klinik atau patologi anatomi. Selain itu, metode pencitraan seperti foto polos atau dengan kontras (seperti barium enema), kolonoskopi, CT Scan, MRI, dan *Transrectal Ultrasound* diperlukan untuk mengonfirmasi diagnosis penyakit ini (Sayuti dan Nouva, 2019).

Menurut Arafah (dikutip dalam Retraningsih D, Ferari E, dan Rahayu W, 2020), kanker kolon juga dapat menimbulkan masalah psikologis dan sosial bagi penderita pada tahap akhir. Dampaknya mencakup pembatasan interaksi sosial pasien dengan orang di sekitarnya, yang disebabkan oleh kondisi kesehatan mereka. Terlebih lagi, perekonomian pasien juga terpengaruh karena adanya kebutuhan untuk meninggalkan pekerjaan dan meningkatnya biaya perawatan.

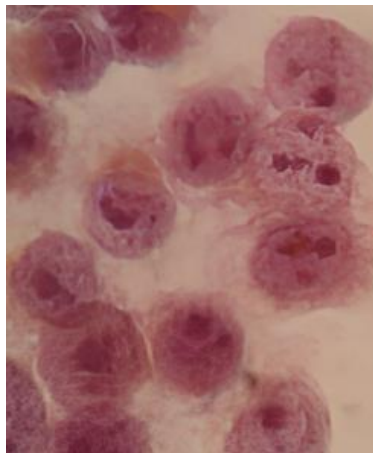
2.2.5 Prevalensi Kanker Kolon

Angka kejadian kanker kolorektal di seluruh merupakan peringkat ketiga dengan jumlah mencapai 1,8 juta kasus setiap tahun. Kanker ini juga merupakan penyebab kematian kedua tertinggi, dengan laporan mencapai 881.000 kasus setiap tahun. Tingkat kejadian dan angka kematian yang terkait dengan kanker kolorektal cenderung meningkat seiring bertambahnya usia seseorang (American Cancer Society, 2011; Bray *et al.*, 2018).

Di Asia, kanker kolorektal juga merupakan permasalahan serius dan menjadi penyebab kematian keenam paling umum. Di Indonesia, terdapat 30.017 kasus baru kanker kolorektal (19.113 pada pria dan 10.904 pada wanita), dengan angka kematian mencapai 16.034 kasus. Di Provinsi Lampung, khususnya di Kota Bandar Lampung, penelitian di RSUD dr. H. Abdul Moeloek menunjukkan peningkatan kasus kanker kolorektal setiap tahun. Jumlah kasus melaporkan 31 pada periode tahun 2004-2005, meningkat menjadi 86 kasus pada periode tahun 2007-2009 (Abdullah, 2012; Harahap, 2019).

2.3 Sel WiDr

Sel WiDr adalah turunan dari sel kanker kolon yang lain yaitu sel HT-29. Dalam memproduksi antigen karsinoembrionik, sel WiDr membutuhkan waktu yang berkisar sekitar 15 jam untuk dapat menyelesaikan 1 daur sel. Sel WiDr memiliki karakteristik dalam ekspresi siklooksigenase-2 (COX-2) yang tinggi sehingga memacu proliferasi sel WiDr (Vita, 2015).



Gambar 2. 6 Pengamatan ekspresi COX-2 sel kanker WiDr
(Yusnita, 2021)

Melalui penilaian visual terhadap ekspresi COX-2, perbedaan dalam warna yang muncul pada sel WiDr dapat diamati secara kualitatif. Proses pewarnaan enzimatik oleh peroksidase menghasilkan perbedaan warna antara sel-sel yang mengekspresikan COX-2 dan yang tidak. Sel yang mengekspresikan COX-2 akan memiliki warna cokelat gelap atau pekat,, sementara sel yang tidak mengekspresikan COX-2 akan berwarna ungu (Yusnita, 2021).

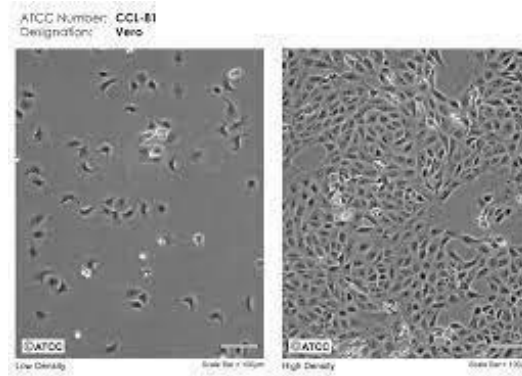
Pengobatan awal yang umum digunakan untuk kanker kolon adalah kombinasi infus 5-fluorouracil (5-FU), leucovorin, dan oxaliplatin bersama bevacizumab. Sel yang memiliki sensitivitas rendah terhadap 5-fluorouracil (5-FU), suatu jenis kemoterapi antimetabolit, dikenal sebagai sel WiDr. Meskipun tranfeksi WiDr dengan p53 normal tidak mampu meningkatkan respons terhadap 5-FU, resistensi terhadap obat tersebut pada sel WiDr

dapat disebabkan oleh peningkatan ekspresi enzim timidilat sintetase sebagai penghambat utama 5-FU. Dalam konteks sel WiDr, p-glikoprotein (PGP) tidak memiliki dampak yang signifikan, dan mekanisme lain yang memediasi resistensi terhadap 5-FU pada sel WiDr tampaknya tidak tergantung pada PGP (Vita, 2015).

Terapi kanker melalui kemoterapi bertujuan untuk memicu peristiwa sitotoksik yang bersifat mematikan atau apoptosis terhadap sel-sel kanker, dengan tujuan menghentikan pertumbuhan tumor. Pada prinsipnya, obat antikanker ideal seharusnya dapat membedakan sel-sel neoplastik dengan spesifitas tinggi, tetapi pada kenyataannya, sebagian besar obat antikanker saat ini tidak dapat membedakan secara spesifik antara sel normal dan sel ganas yang sedang tumbuh. Oleh karena itu, hampir semua obat kemoterapi memiliki efek toksik terhadap sel-sel normal dan ganas yang sedang berkembang (Harvey, 2013).

2.4 Sel Vero

Sel Vero adalah sel normal yang berasal dari ginjal monyet hijau Afrika (*Cercopithecus aethiops*), yakni salah satu jenis mamalia yang umumnya digunakan dalam penelitian di bidang biologi molekuler dan mikrobiologi. Sel vero memiliki bentuk seperti poligon dan pipih, termasuk dalam kelompok sel monolayer dengan karakteristik sel mirip epitel. Sel vero mampu mereplikasi diri secara tak terbatas dalam media kultur in vitro, dan merupakan sel fibroblas non-tumorigenik atau sel non-kanker. Sel vero digunakan secara luas dalam berbagai studi, termasuk virologi, perbanyakan serta penelitian bakteri intraseluler dan parasit, serta evaluasi efek bahan kimia, toksin, dan substansi lainnya. Morfologi sel vero menyerupai fibroblas, dan sel ini dapat tumbuh secara terus-menerus di dalam kultur, menghasilkan populasi sel yang padat. Sel vero mudah untuk dibiakkan, sehingga sering digunakan dalam studi replikasi virus (Siddiqui *et al.*, 2015).



Gambar 2. 7 Sel Vero dalam Media Kultur
(*American Type Culture Collection, 2012*)

2.5 Tinjauan Tanaman Rumput Teki (*Cyperus rotundus* Linn)

2.5.1 Klasifikasi

Menurut Al.snafi (2016) taksonomi tanaman rumput teki (*Cyperus rotundus* Linn) adalah sebagai berikut :

- Kingdom : *Plantae*
 Subkingdom : *Tracheobionta*
 Superdivision : *Spermatophyta*
 Division : *Magnoliophyta*
 Class : *Liliopsida*
 Subclass : *Commelinidae*
 Ordo : *Cyperales*
 Family : *Cyperaceae*
 Genus : *Cyperus* L
 Species : *Cyperus rotundus*



Gambar 2. 8 Rumput Teki (*Cyperus rotundus* Linn)
(Bibitbunga.com)

2.5.2 Morfologi Rumput Teki (*Cyperus rotundus* Linn)

Cyperus rotundus Linn, merupakan nama ilmiah dari rumput teki atau biasa disebut dengan *pusple nutsedge*. Rumput teki ini memiliki kegunaan sebagai obat tradisional yang dikonsumsi di beberapa negara seperti India, China, serta negara lainnya. Menjadi salah satu gulma pada bidang pertanian. Biasanya rumput teki tumbuh di daerah tropis dan subtropis. Rumput teki dapat tumbuh hampir semua jenis tanah, ketinggian, kelembaban dan pH tanah, tetapi tidak bisa tumbuh pada tanah dengan kadar garam yang tinggi (Yustiana *et al.*, 2019).

Umbi menjadi mekanisme utama dalam reproduksi aseksual dan merupakan unit penyebaran yang tahan terhadap kondisi ekstrem. Kehadiran umbi ini menjadi hambatan dalam upaya pengendalian, karena herbisida translokasi merupakan metode yang relatif efektif dalam memerangnya. Awalnya, rimpang rumput teki berwarna putih, berdaging, dan lunak, namun seiring bertambahnya usia, rimpang ini berubah menjadi cokelat tua. Rimpang tumbuh ke permukaan tanah, memiliki diameter 2-25 mm, dan menghasilkan tunas. Ketika matang, umbi rumput teki berwarna cokelat gelap dengan ketebalan sekitar 12 mm dan panjang bervariasi antara 10-35 mm. Daun rumputnya berwarna hijau tua berkilau, dengan panjang 5-12 mm di pangkalnya dan bisa mencapai 50 mm, serta memiliki garis melintang yang mencolok di bagian tengahnya. Batangnya tegak lurus dengan tinggi 10-50 cm dan memiliki permukaan yang halus. Rimpangnya bercabang, dan bunga yang tumbuh di ujung batang terdiri dari 3-9 cabang dengan panjang yang beragam. Bunga tersebut berbentuk bulir, terdiri dari 8-25 bunga yang berkumpul dalam pola payung, biasanya berwarna kuning atau cokelat kuning. (Vita, 2015).



Gambar 2. 9 Umbi Rumput Teki
(Lazada.com)

2.5.3 Kandungan Kimia dan Manfaat

Rumput teki (*Cyperus rotundus* Linn) memiliki manfaat sebagai senyawa pengusir serangga, anti mikroba, antifungus, antitoksin, serta melindungi tumbuhan dari hewan lainnya (pemangsa) karena dalam rumput teki terkandung bahan nabati yang mampu menangkal radikal bebas (antioksidan). Kandungan kimia tersebut di antaranya β -sitosterol, cyperene, cyperol, flavonoid, sequiterpenoid, asam askorbat, minyak esensial, glikosida steroid, polifenol, alkaloid, minyak atsiri, triterpene, tannin, saponin, dan karbohidrat (Rahmayanti, 2016).

Berdasarkan formularium obat herbal asli Indonesia 2017, umbi rumput teki memiliki manfaat untuk mengobati biduran dengan efek samping yang belum diketahui, sementara itu dosis aman penggunaan adalah 2 x 5 g/hari setelah makan.

a. Flavonoid

Flavonoid adalah kelompok utama senyawa polifenol yang diketahui menunjukkan kemanjuran dalam pengobatan kanker. Polifenol diketahui memiliki kemampuan menginduksi apoptosis dengan cara meningkatkan pengeluaran sitokrom c dengan berbagai cara, yaitu melalui aktivasi *caspase-9*, *caspase-3*, peningkatan *caspase-8*, dan

ekspresi *t-Bid*, penurunan Bcl-2 dan Bcl-XL, peningkatan Bax dan Bak (D'Archivio *et al.*, 2008).

Kombinasi pterostilbene dan quercetin (jenis flavonoid) secara efektif mengurangi pertumbuhan dan proliferasi sel, menurunkan ekspresi Bcl-2 dan meningkatkan kematian sel sekaligus menurunkan potensi metastasis sel melanoma B16M-F10 secara *in vitro* dan menurunkan pertumbuhan tumor, serta meningkatkan tingkat kelangsungan hidup pada tikus *in vivo*. Senyawa lain yang berasal dari kelompok isoflavonoid, yaitu daidzein diketahui memiliki efek terhadap pertumbuhan dan perkembangan sel kanker usus besar, termasuk sel HT-29 (asal dari sel WiDr) (Abotaleb, 2019).

Penelitian Gundogdu *et al.*, pada 2017 menyatakan bahwa daidzein memiliki IC_{50} 200 μ M dalam kurun waktu 48 jam terhadap sel HT-29. Ketika sel-sel kanker diobati dengan 200 μ M daidzein (DZ) selama 48 jam, diamati adanya kerusakan DNA pada sel HT-29. DNA pada sel HT-29 memanjang dan gagal mengalami penggulangan serta penguraian DNA sehingga proses sintesis DNA terganggu dan menyebabkan kerusakan genetik. Diketahui DZ dapat menghambat enzim topoisomerase II yang berperan dalam penggulangan dan penguraian DNA. Hal ini menunjukkan bahwa DZ memiliki efek sitotoksik dan genotoksik pada sel kanker, akan tetapi masih perlu dikonfirmasi oleh penelitian-penelitian di masa depan sebagai tambahan.

b. Alkaloid

Alkaloid adalah senyawa yang didalamnya terkandung nitrogen, termasuk dalam kandungan alkaloid dan bersifat alkaloid meskipun dinyatakan pada kerangka karbon memiliki keturunan isoprenoid. Alkaloid nikonitum dan alkaloid steroid merupakan anggota yang paling penting dalam golongan ini. Kegunaan dari alkaloid sebagai pengusir serangga dan antifungus (Rahmayanti, 2016).

c. Seskuiterpenoid

Seskuiterpenoid merupakan jenis senyawa terpenoid yang memiliki peran sebagai penolak serangga, insektisida, dan stimulator pertumbuhan tanaman, serta berfungsi sebagai fungisida. Beberapa bioaktivitas yang mencolok dari senyawa ini meliputi sifat antifeedant, antimikroba, antibiotik, toksin, serta regulasi pertumbuhan tanaman dan sifat pemanis (Rahmayanti, 2016).

d. Tanin

Tanin sebagai polifenol yang dapat larut dalam air, umumnya ditemukan pada tumbuhan berkayu tinggi. Terdapat dua kategori utama tanin, yakni hidrolisat dan nonhidrolisat (terkondensasi). Tanin memiliki sifat rasa yang pahit dan mampu membuat kulit merasa kaku. Kandungan tanin yang tinggi pada tumbuhan berfungsi sebagai mekanisme pertahanan. Beberapa tanin juga telah terbukti memiliki aktivitas antioksidan, mencegah pembentukan tumor, menghambat enzim seperti *reverse* transkriptase, dan menghambat DNA topoisomerase (Akiyama *et al.*, 2011).

e. Saponin

Saponin merupakan suatu senyawa aktif permukaan yang kuat dan jika dikocok dalam air, saponin akan mengeluarkan busa. Terjadinya hemolisis sel darah merah disebabkan karena konsentrasi saponin yang rendah (Rahmayanti, 2016).

2.6 Potensi Rumput Teki sebagai Antikanker

Potensi pengembangan rumput teki sebagai agen antikanker didukung oleh temuan penelitian sebelumnya yang menguji berbagai jenis sel kanker. Dalam studi yang dilakukan oleh Sayed *et al.* (2007), glikosida steroid yang ditemukan dalam batang rumput teki terbukti memiliki efek sitotoksik terhadap sel limfoma mencit (L5178). Penelitian oleh Kilani *et al.* (2008) melibatkan uji ekstrak umbi dan minyak atsiri dari umbi rumput teki pada

sel leukemia (L1210), hasilnya menunjukkan adanya efek sitotoksik melalui induksi apoptosis.

Selain itu, senyawa lain yang berasal dari kelompok isoflavonoid, yakni daidzein diketahui memiliki kemampuan dalam kerusakan DNA pada perkembangan sel kanker usus besar, termasuk sel HT-29 (asal dari sel WiDr). Penelitian Gundogdu *et al.*, pada 2017 ketika sel HT-29 diobati dengan 200 μ M daidzein (DZ) selama 48 jam, terjadi kerusakan DNA pada sel HT-29 sehingga hal ini memungkinkan dalam menginduksi apoptosis.

2.7 Uji Sitotoksitas

Uji sitotoksik merupakan uji kuantitatif pada kematian sel. Parameter yang dihasilkan adalah nilai IC_{50} , yaitu nilai konsentrasi yang menghasilkan hambatan proliferasi sebesar 50% suatu sel. Semakin kecil nilai IC_{50} maka toksisitas semakin potensial. Cara awal dilakukannya penapisan untuk senyawa-senyawa yang berguna sebagai anti kanker adalah dengan dilakukannya pengujian sitotoksitas *in vitro* (Haryoto dkk., 2013).

Terdapat dua metode pengujian yang biasa digunakan sebagai penentu aktivitas sitotoksitas sebagai berikut:

a. Metode Penghitungan Langsung (*Direct Counting*)

Metode hitung langsung (*direct counting*) digunakan untuk membedakan sel mati atau hidup dengan dilakukan penambahan larutan *trypan blue* dalam setiap sumuran. Hasil dari sel mati akan berubah menjadi berwarna biru, hal ini terjadi karena protein pada plasma berikatan dengan *trypan blue*, yang dikarenakan terjadi proses lisis. Penghitungan sel hidup secara langsung melalui bilik hitung dapat dilakukan dengan melakukan pengamatan menggunakan mikroskop (Doyle dan Griffith, 2000).

b. Metode MTT

Metode pengujian MTT (3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)2,5-difeniltetrazolium bromide) sebuah uji dengan dasar mengurangi mitokondria garam teramzolium oleh sel-sel hidup melalui system reductase. Suksinat

tetrazolium mengubah rantai respirasi sel-sel hidup mitokondria yang dapat membentuk kristal formazan menjadi warna ungu dan tidak bisa larut dalam air. Untuk melarutkan kristal berwarna yaitu dengan menambahkan reagen stopper yang sifatnya detergenik kemudian absorbansi diukur menggunakan *ELISA reader*. Warna ungu memberikan arti bahwa terdapat intensitas terbentuknya jumlah sel hidup yang proposional. Metode uji MTT digunakan karena lebih cepat, akurat, dan sensitive (Doyle dan Griffith, 2000).

Hasil yang didapatkan melalui uji sitotoksis yang berupa nilai IC_{50} menunjukkan bahwa nilai konsentrasi yang menghasilkan hambatan poliferasi sel sebesar 50% serta menunjukkan adanya potensi ketoksikan suatu senyawa terhadap sel. Di mana semakin besar nilai IC_{50} maka senyawa tersebut semakin tidak toksik karena membutuhkan konsentrasi yang tinggi untuk dapat menghambat pertumbuhan sel dan sebaliknya. Pengujian sitotoksik memberikan informasi mengenai konsentrasi obat atau senyawa yang masih memungkinkan sel untuk bertahan hidup.. Suatu ekstrak dikatakan memiliki potensial sitotoksik apabila nilai $IC_{50} < 100 \mu\text{g/ml}$, sedang $100 \mu\text{g/ml} < IC_{50} < 1000 \mu\text{g/ml}$, dan tidak sitotoksik $IC_{50} > 1000 \mu\text{g/ml}$ (Prayong *et al.*, 2008).

2.8 Uji Selektivitas

Selektivitas merujuk pada kemampuan untuk mengukur suatu zat secara cermat di dalam matriks contoh uji dengan adanya komponen lain yang mungkin ada. Dalam penelitian ini, indeks selektivitas dapat dihitung dengan membagi nilai IC_{50} senyawa terhadap sel normal dengan nilai IC_{50} terhadap sel kanker. Syafrida, dkk (2018) menjelaskan bahwa nilai IC_{50} mencerminkan tingkat aktivitas antioksidan suatu sampel, dimana semakin tinggi nilai IC_{50} , maka aktivitas antioksidannya akan semakin rendah. Hasil interpretasi uji selektivitas menunjukkan bahwa semakin tinggi indeks selektivitas suatu senyawa terhadap sel, senyawa tersebut menjadi semakin selektif dalam menghambat pertumbuhan atau mematikan sel kanker

dengan dampak yang semakin kecil terhadap sel normal (Dermigan *et al.*, 2016).

$$\text{Indeks Selektivitas (IS)} = \frac{(IC_{50} \text{ Sel Vero})}{(IC_{50} \text{ Sel WiDr})}$$

Pada penelitian ini indeks selektivitas merupakan rasio yang didapatkan dari perbandingan IC_{50} terhadap sel normal (sel vero) dan sel kanker (sel WiDr), untuk melihat keselektivitasan terhadap sel kanker baik atau tidak (Fathani, 2020).

Nilai indeks selektivitas >10 diasumsikan sebagai sampel potensial terpilih yang dapat diselidiki lebih lanjut. Indeks selektivitas yang <3 diklasifikasikan sebagai antikanker prospektif yang idealnya dapat membunuh sel kanker, tetapi tidak memengaruhi sel normal. Indeks selektivitas yang rendah <1 menandakan sampel dapat bersifat toksik dan tidak dapat digunakan sebagai obat herbal (Indrayanto, 2021).

2.9 Penelitian Terdahulu

Tabel 2. 1 Penelitian Terdahulu.

| Nama Peneliti | Judul Penelitian | Variabel yang diteliti | Hasil Penelitian |
|---|---|--|---|
| Susianti <i>et al.</i> , 2018 | The Cytotoxic Effects of Purple Nutsedge (<i>Cyperus rotundus</i> L.) Tuber Essential Oil on The HeLa Cervical Cancer Cell Line. Pak J Biotechnol. | Variabel Independent : Minyak Atsiri dari Umbi Rumput Teki (<i>Cyperus roduntus L.</i>) Variabel Dependent : Efek Sitotoksik Minyak Atsiri Umbi Rumput Teki (<i>Cyperus roduntus L.</i>) terhadap Sel Kanker HeLa | Penelitian ini menemukan bahwa terdapat efek pemberian minyak atsiri dari umbi rumput teki (<i>Cyperus rotundus L.</i>) terhadap Sel HeLa yang artinya minyak atsiri dari umbi rumput teki mempunyai efek sitotoksik. |
| Ulfiani, N., Susianti., Wulan, AJ., 2018. | Efek Pemberian Minyak Atsiri dari Umbi Rumput Teki (<i>Cyperus</i> | Variabel Independent : Minyak Atsiri dari Umbi Rumput | Terdapat efek pemberian minyak atsiri dari umbi rumput teki |

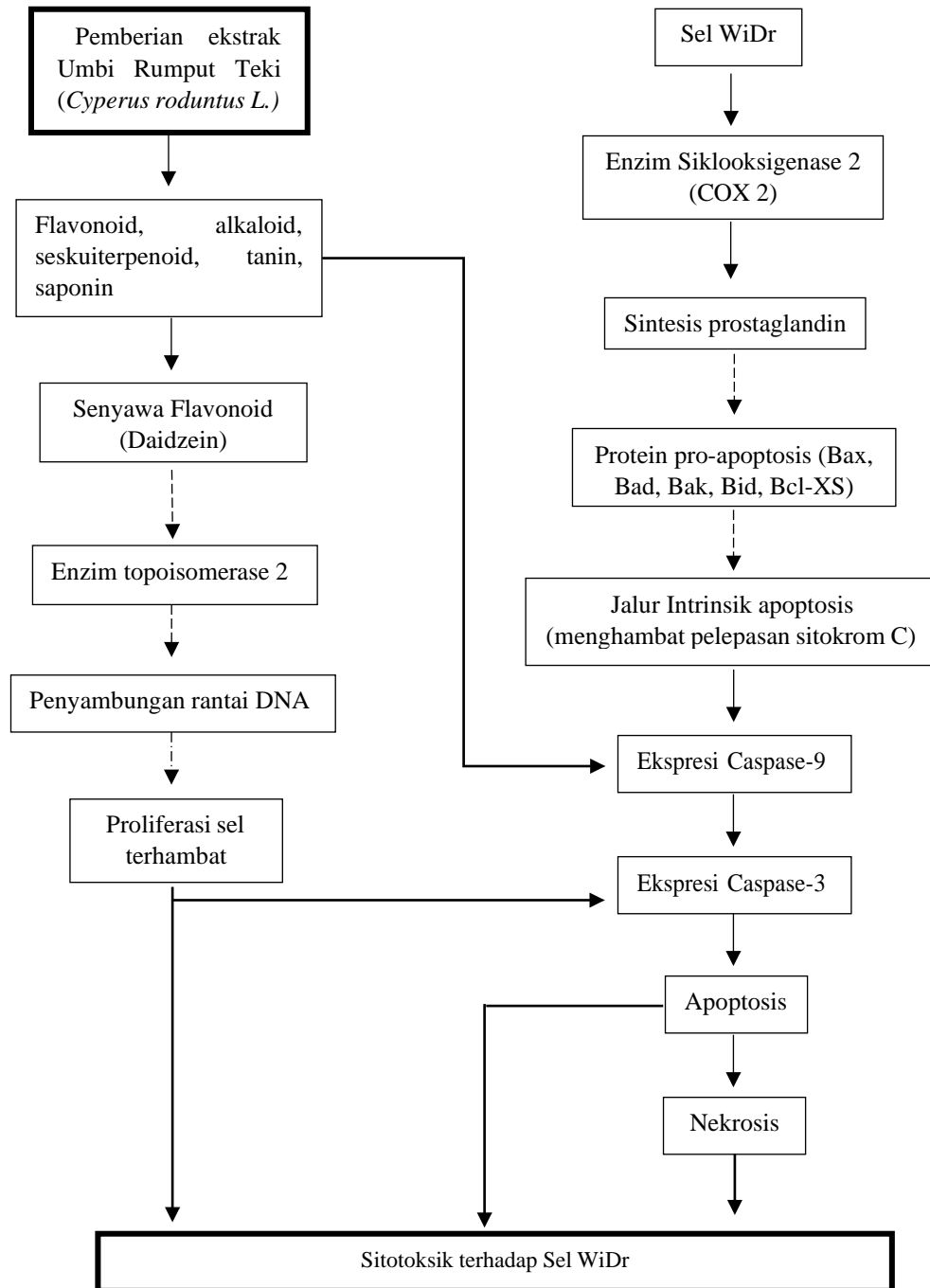
| | | | |
|------------------------------------|--|---|---|
| | <i>rotundus L.)</i> | Teki (<i>Cyperus rotundus L.)</i> | (<i>Cyperus rotundus L.)</i> terhadap gambaran histopatologi ginjal tikus putih (<i>Rattus norvegicus</i>) galur Sprague dawley yang diinduksi Etanol |
| | | Variabel | histopatologi ginjal tikus putih (<i>Rattus norvegicus</i>) galur Sprague dawley yang diinduksi etanol. |
| | | Dependent : Efek Pemberian Minyak | |
| | | Atsiri dari Umbi Rumput Teki (<i>Cyperus rotundus L.)</i> terhadap | |
| | | Gambaran | |
| | | Histopatologi | |
| | | Ginjal Tikus Putih (<i>Rattus norvegicus</i>) Galur Sprague dawley yang Diinduksi Etanol | |
| Adinda Suci H <i>et al.</i> , 2022 | Uji Sitotoksik Fraksi dan Ekstrak Etanol Rumput Teki (<i>Cyperus rotundurs</i>) Terhadap Sel Kanker Payudara (MCF-7) | Variabel Independent : Fraksi dan Ekstrak Etanol Rumput Teki (<i>Cyperus rotundurs</i>) | Berdasarkan hasil penelitian Fraksi n-heksan dari rimpang teki didapatkan nilai IC50 sebesar 165,997µg/mL, N-heksan dalam percobaan ini masuk ke dalam kategori tidak berpotensi sebagai sitotoksik begitu pula untuk ekstrak dan fraksi lainnya, sehingga masih perlu dilakukan penelitian lagi mengenai potensi sitotoksik dari rimpang teki. |
| | | Variabel | |
| | | Dependent : Efek Sitotoksik Fraksi dan Ekstrak Etanol Rumput Teki (<i>Cyperus rotundurs</i>) terhadap | |
| | | Sel Kanker Payudara (MCF-7) | |

2.10 Landasan Teori

Kanker adalah kondisi patologis yang ditandai oleh pertumbuhan sel-sel abnormal yang tidak terkendali, di mana sel-sel tersebut memiliki kemampuan untuk menyerang jaringan sekitarnya secara invasif. (Weinberg, 2014).

Beberapa penelitian telah membuktikan efek sitotoksik yang dimiliki oleh senyawa alam yang mampu menginduksi apoptosis sel kanker menggunakan senyawa kimia, salah satu bahan alam yang memiliki efek

sitotoksik adalah umbi rumput teki *Cyperus roduntus L.* Tumbuhan tersebut memiliki senyawa kimia di antaranya flavonoid, polifenol, alkaloid, dan minyak esensial. Berdasarkan senyawa yang dikandungnya, umbi rumput teki memiliki selektivitas pada sel kanker dan dapat menginduksi apoptosis pada sel kanker kolon WiDr. Senyawa polifenol memiliki selektivitas dalam aksinya yang mana akan efektif pada sel-sel kanker, tetapi tidak pada sel normal.



Keterangan :

—————> = Menyebabkan

- - - - -> = Menghambat



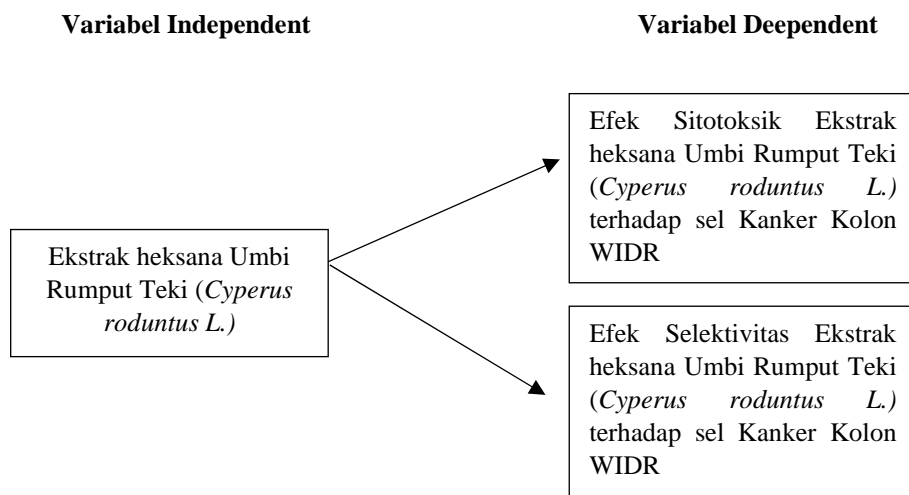
= Variabel yang diteliti

Gambar 2. 10 Kerangka Teori

2.11 Kerangka Konsep

Penelitian ini memiliki tujuan, antara lain :

- a. Untuk mengetahui ekstrak heksana umbi rumput teki (*Cyperus rotundus L.*) berdasarkan efek sitotoksiknya terhadap sel kanker kolon WiDr.
- b. Untuk mengetahui efek selektivitas ekstrak heksana umbi rumput teki (*Cyperus rotundus L.*) terhadap sel kanker kolon WiDr.



Gambar 2. 11 Kerangka Konsep

2.12 Hipotesis Penelitian

1. Ekstrak heksana umbi rumput teki (*Cyperus rotundus L.*) memiliki efek sitotoksik terhadap kanker kolon (WiDr).
2. Ekstrak heksana umbi rumput teki (*Cyperus rotundus L.*) memiliki efek selektivitas terhadap sel kanker kolon (WiDr).

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Rancangan Penelitian

Rancangan penelitian yang dilakukan adalah penelitian eksperimental murni laboratoris (*true experimental laboratories*) dengan model *post test with control group design* yang bertujuan untuk menguji sitotoksisitas ekstrak heksan rumput teki (*Cyperus roduntus L.*) terhadap kultur sel kanker kolon (WiDr) dan sel Vero, metode uji sitotoksik yang digunakan adalah *MTT assay*. Sementara itu, obat yang digunakan sebagai kontrol positif dalam uji ini adalah Doksorubisin. Kemudian dilakukan uji efek selektivitas pada sel kanker kolon WiDr yang diberikan ekstrak umbi rumput teki.

3.2 Variabel Penelitian

1. Variabel Independent
 - a. Ekstrak heksana rumput teki.
2. Variabel Dependent
 - a. Efek sitotoksik
 - b. Selektivitas

3.3 Definisi Operasional Variabel Penelitian

Tabel 3. 1 Definisi Operasional Variabel Penelitian

| Variabel | Definisi | Alat Ukur | Hasil Ukur | Skala |
|-----------------------------|--|--------------------------|---|---------|
| Ekstrak heksana rumput teki | Pemberian ekstrak heksana rumput teki melalui metode maserasi (Ahmad dan Ibrahim, 2015) | Timbangan analitik | Ekstrak heksana ditimbang 5 mg, dilarutkan dalam DMSO 100 μ l (konsentrasi larutan stok 50 mg/ml). Dibuat 8 konsentrasi yang akan diuji, yaitu 3,9; 7,8; 15,6; 31,2; 62,5; 125; 250; 500 μ g/ml (Susianti, 2013) | Numerik |
| Sitotoksik | Sitotoksik adalah zat atau proses yang mengakibatkan kerusakan sel (Wilson, 2000) | IC ₅₀ | Kriteria tingkat toksisitas suatu senyawa sebagai berikut : Potensial : IC ₅₀ <100 μ g/mL Sedang : 100 μ g/mL < IC ₅₀ <1000 μ g/mL Tidak toksisitas : IC ₅₀ >1000 μ g/mL (Prayong <i>et al.</i> , 2008) | Numerik |
| Selektivitas | Selektivitas adalah kemampuan zat untuk membunuh secara selektif sel kanker dan bersifat nontoksik terhadap sel normal (Dermigan <i>et al.</i> , 2016) | Indeks Selektivitas (IS) | Kriteria tingkat selektivitas suatu senyawa sebagai berikut : Berpotensi : IS > 10 Ideal : IS < 3 Rendah : IS < 1 (Indrayanto, 2021) | Numerik |

3.4 Populasi dan Sampel

Populasi dan sampel yang digunakan pada penelitian ini adalah kultur Sel WiDr dan Sel Vero yang diperoleh dari tempat penyimpanan kultur di

Laboratorium Parasitologi Fakultas Kedokteran UGM dengan masing-masing sumuran memerlukan 100 μ l sel.

3.5 Lokasi Penelitian

Penelitian dilaksanakan di Laboratorium Kimia Organik FMIPA Unila untuk determinasi umbi rumput teki (*Cyperus roduntus L.*) dan pembuatan ekstrak umbi rumput teki, sementara untuk kultur, uji sitotoksisitas, dan uji selektivitas dilakukan di Laboratorium Parasitologi Fakultas Kedokteran UGM.

3.6 Alat dan Bahan

3.6.1 Alat Penelitian

Seperangkat alat dibutuhkan dalam :

a. Pembuatan ekstrak rumput teki (*Cyperus roduntus L.*) : timbangan, toples besar, wadar tertutup, blender, gelas beaker, Erlenmeyer, tabung reaksi, corong pisah, kertas saring, pipet tetes, rak tabung reaksi, corong gelas, batang pengaduk, botol vial, spatula, batang pengaduk, vacuum rotary evaporator *Buchii/ Rotavator R-210*, plat silika aluminium silika gel F254 (Merck), lampu UV SN402006, Kromatografi Kolom, oven marmert, spektrofotometer IR dan GCMS.

b. Penelitian uji sitotoksisitas dan uji selektivitas : Tangki nitrogen cair, *water bath* (Laboratory Equipment Sydney), inkubator CO₂, *laminary air flow cabinet* (NUAIRE), lemari pendingin, *microplate* 96 dan 24 sumuran (Nalge Nunc International, Denmark), beaker glass 500 ml, *beaker glass* 1 l, *tissue culture flask* (TCF) 75 cm², *screw capped conical tube*, tabung *Eppendorf*, botol kaca steril 250 ml, botol kaca steril 100 ml, *blue tips*, *yellow tips*, pipet ukur 10 ml, pipet ukur 5 ml, pipet *Eppendorf*, mikroskop *inverted*, sentrifus (Sigma), hemositometer (Neubauer), pH meter (TOA), mikroskop cahaya, *magnetic stirrer*, kertas saring 0,22 μ m (Labec), neraca analitik (Sartorius), *coverslip*, gelas pengaduk, kaca objek, mikroskop fluoresen, mikroskop cahaya, dan kamera digital (Olympus fe 125).

3.6.2 Bahan Penelitian

- a. Pembuatan ekstrak (bahan uji) : umbi rumput teki, n-heksan. Kloroform, methanol, akuader, silika gel F254 (Merck), asam asetat glasial, asam sulfat pekat (H₂SO₄), FeCl₃, kloroform, serbuk Mg dan pereaksi meyer.
- b. Kontrol positif :
 1. Doksorubisin
 2. Ekstrak etanol daun tumbuhan sala (*Cynometra ramiflora* Linn)
- c. *Cell line* : Sel WiDr dan Vero diperoleh dari laboratorium Parasitologi Fakultas Kedokteran UGM.
- d. Kultur, uji sitotoksik dan uji selektivitas : Media RPMI 1640 dan M199 (GIBCO), *Fetal Bovine Serum/* FBS (Sigma), penisilin-streptomisin (Sigma), Fungison (Gibco BRL), natrium bikarbonat, 4 (*2-hydroxyethyl*)-*I-piperazine-ethane-sulphonic acid/* HEPES (Sigma), dimetil sulfosida/ DMSO, akuabides, alkohol 70%, *Yellow MTT*, *sodium dodecyl sulfat*e (SDS).

3.7 Jalan Penelitian

3.7.1. Pembuatan Ekstrak (Bahan Uji)

3.7.1.1 Pengumpulan dan Persiapan Biomaterial

Rumput teki yang digunakan dalam penelitian ini berasal dari daerah Tanggamus, Provinsi Lampung. Umbi rumput teki dibersihkan dengan cara dicuci menggunakan air mengalir, kemudian ditiriskan. Selanjutnya, umbi rumput teki dikeringkan di oven pada suhu 50°C dengan lama waktu pengeringan kurang lebih 24 jam. Umbi rumput teki yang telah kering kemudian dihaluskan menggunakan penggiling sampai dihasilkan serbuk umbi rumput teki, kemudian disimpan dalam wadah tertutup dengan rapat (Anonim, 2022)

3.7.1.2 Ekstraksi Senyawa Metabolit Sekunder

Ekstraksi menggunakan metode maserasi, serbuk umbi rumput teki sebanyak 3 kg dimasukkan dan direndam menggunakan pelarut methanol sebanyak 6 liter. Proses maserasi dilakukan selama 3 x 24

jam, sambil sesekali diaduk. Filtrat yang diperoleh dipisahkan dengan simplisia menggunakan metode penyaringan (Ahmad dan Ibrahim, 2015).

3.7.1.3 Partisi

Pelarut yang digunakan pada metode partisi penelitian ini adalah n-heksana. Perbandingan ekstrak yang telah dimaserasi dengan pelarut adalah 1 : 1, dibutuhkan tiga kali pengulangan sehingga memerlukan 500 ml ekstrak dan 1500 ml n-heksana, proses remaserasi berlangsung 3x24 jam dengan sesekali diaduk. Total yang sudah dipartisi akan diuapkan menggunakan *rotatory evapor* sehingga mendapatkan ekstrak kental umbi rumput teki (Anonim, 2022)

3.7.2. Persiapan Uji Sitotoksik dan Selektivitas

a. Pembuatan larutan stok dan seri konsentrasi bahan uji

Ekstrak umbi rumput teki ditimbang 22,2 mg, dilarutkan dalam DMSO 222 μ l dan disimpan sebagai larutan stok. Untuk uji sitotoksik dibuat 7 konsentrasi yang akan diuji, yaitu; 7,8; 15,6; 31,2; 62,5; 125; 250; 500 μ g/ml.

Dalam membuat konsentrasi masing-masing bahan uji (untuk uji sitotoksik), dilakukan pengenceran menggunakan media, dengan rumus:

$$V_1 \cdot N_1 = V_2 \cdot N_2$$

Keterangan:

V_1 = Volume larutan yang akan diencerkan (stok)

N_1 = Konsentrasi larutan yang akan diencerkan (stok)

V_2 = Volume larutan hasil pengenceran

N_2 = Konsentrasi larutan hasil pengenceran

Dari perhitungan menggunakan rumus di atas dengan volume larutan yang akan diencerkan (stok) sebanyak 1 ml, konsentrasi larutan yang akan diencerkan (stok) 500 μ g/ml dan konsentrasi larutan hasil pengenceran adalah 100.000 μ g/ml sehingga didapatkan V_2 :

$$V_1 \cdot N_1 = V_2 \cdot N_2$$

$$1 \text{ ml} \cdot 500 \text{ } \mu\text{g/ml} = V_2 \cdot 100.000 \text{ } \mu\text{g/ml}$$

$$V_2 = 5 \mu\text{l}$$

Tubes yang dibutuhkan untuk pembuatan konsentrasi adalah 7 tubes dan diletakkan sebaris-sebaris sejajar dengan jenis ekstraknya. Tubes 1 diisi dengan 995 μl MK dengan menggunakan pipet eppendorf. Untuk tubes 2-7 hanya diisi 500 mikrolit MK. Setelah MK dimasukkan ke dalam tubes, ambil ekstrak dengan pipet eppendorf yang baru sebanyak 5 mikrolit ke dalam tube 1 lalu dilakukan pengenceran bertingkat (di tarik-lepas sebanyak 3 kali). Setelah itu, ambil sebanyak 500 mikrolit dari tubes 1 dimasukkan ke tubes 2 dan dilakukan pengenceran bertingkat yang sama hingga tubes ke 7, sehingga jumlah di tubes 7 sebanyak 1000 mikrolit.

b. Pembuatan media RPMI 1640 dan M199

Serbuk media RPMI 1640/M199 diencerkan dalam beaker glass 1 liter dengan menambahkan akuabides sebanyak 800 ml. Selanjutnya, ditambahkan natrium bikarbonat sebanyak 2 gram dan HEPES sebanyak 2 gram ke dalam larutan tersebut. Akuades ditambahkan hingga mencapai volume 1 liter. Setelah itu, diaduk menggunakan *magnetic stirrer*, dan pH larutan disesuaikan dalam kisaran 7,2-7,4 dengan menambahkan 1 M NaOH atau 1 M HCl. Larutan kemudian dimasukkan ke dalam botol yang tertutup dan disterilkan dengan menyaring menggunakan filter 0,2 μm dalam *laminary airflow*. Media diberi label dan disimpan dalam lemari es pada suhu 4°C sebagai stok. Saat akan digunakan, sebanyak 100 ml media RPMI 1640/M199 ditambahkan dengan antibiotika penisilin-streptomisin 2% dan fungison 0,5%. Media kemudian dibagi menjadi dua bagian, dimana satu bagian diberi FBS 10% (untuk perlakuan) dan bagian lainnya diberi FBS 0,5% (untuk stervasi) (Susianti, 2009).

c. Pengaktifan Sel WiDr dan Sel Vero

Sel WiDr dan Sel Vero diambil dari tangki nitrogen cair, lalu segera dicairkan menggunakan *waterbath* pada suhu 37°C. Setelah itu, sel yang

berada dalam *conical tube* disemprot dengan alkohol 80% dan dimasukkan ke dalam tabung sentrifus masing-masing yang berisi 10 ml media di dalam ruang aliran laminar, kemudian tabung tersebut disentrifugasi pada kecepatan 2000 rpm selama 5 menit. Supernatan dibuang dan tersisa 1 ml untuk proses resuspensi. Suspensi sel kemudian dimasukkan dalam TCF dengan media penumbuh yang mengandung FBS 10%, dan selanjutnya diamati di bawah mikroskop. Sel yang masih hidup terlihat memiliki bentuk bulat, bersinar, dan transparan. TCF yang berisi sel diinkubasi dalam inkubator CO₂ 5% pada suhu 37°C dengan tutup yang longgar. (Susianti, 2009).

d. Panen Sel WiDr dan Sel Vero

Setelah mencapai jumlah sel yang memadai, sel dilepaskan dari dinding TCF, dan media diganti dengan media baru. Media disemprotkan secara berulang menggunakan pipet Pasteur untuk membantu pelepasan sel. Tripsinisasi dilakukan dengan menambahkan tripsin 0,5% ke dalam inkubator dengan CO₂ 5% pada suhu 37°C selama 10 menit, atau hingga sel lepas dari TCF. Proses tripsinisasi diakhiri dengan menambahkan 5 ml media untuk resuspensi sel. Kerapatan sel kemudian dihitung dengan mengambil suspensi sel sebanyak 10 µl. Penghitungan sel dilakukan dengan menggunakan hemositometer di bawah mikroskop cahaya. Konsentrasi sel per ml dihitung dengan mengalikan rata-rata jumlah sel per kotak pada hemositometer (4 kotak, masing-masing berukuran 1 mm x 1 mm x 0,1 mm pada sudut kanan atas, kanan bawah, kiri atas, dan kiri bawah) dengan faktor 10⁴ (Susianti, 2009).

3.7.3 Uji Sitotoksik dengan *MTT assay*

| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
|---|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|---|---|---|----|----|----|
| A | W ₁ | W ₁ | W ₁ | V ₁ | V ₁ | V ₁ | | | | | | |
| B | W ₂ | W ₂ | W ₂ | V ₂ | V ₂ | V ₂ | | | | | | |
| C | W ₃ | W ₃ | W ₃ | V ₃ | V ₃ | V ₃ | | | | | | |
| D | W ₄ | W ₄ | W ₄ | V ₄ | V ₄ | V ₄ | | | | | | |
| E | W ₅ | W ₅ | W ₅ | V ₅ | V ₅ | V ₅ | | | | | | |
| F | W ₆ | W ₆ | W ₆ | V ₆ | V ₆ | V ₆ | | | | | | |
| G | W ₇ | W ₇ | W ₇ | V ₇ | V ₇ | V ₇ | | | | | | |
| H | KS | KS | KS | KM | KM | KM | | | | | | |

Gambar 3. 1 Skema pengisian mikrokultur untuk uji sitotoksik

Keterangan :

W₁–W₇: Media + Sel WiDr + Ekstrak umbi rumput teki (dosis 500; 250; 125; 62,5; 31,25; 15,63; 7,81 µg/ml)

V₁–V₇: Media + Sel Vero + Ekstrak umbi rumput teki (dosis 500; 250; 125; 62,5; 31,25; 15,63; 7,81 µg/ml)

KS : Kontrol Sel

KM : Kontrol Media

Uji sitotoksik dilaksanakan dengan menggunakan *microplate* 96 sumuran. Tiap sumuran pada *microplate* diisi dengan suspensi sel WiDr/Vero sebanyak 100 µl, yang sudah terlarut dalam media kultur sebanyak 100 µl (RPMI 1640) yang mengandung FBS 0,5%. Selanjutnya, sel diinkubasi (starvasi) selama 24 jam dalam inkubator CO₂ 5% pada suhu 37°C. Setelah periode inkubasi, media pada setiap sumuran dibuang, dan kemudian diganti dengan media baru yang mengandung FBS 10%, serta diberi perlakuan sesuai dengan 7 dosis serial, yakni 7,8; 15,6; 31,2; 62,5; 125; 250; 500 µg/ml. Setiap dosis diulangi sebanyak tiga kali. Mikrokultur tersebut selanjutnya diinkubasi kembali selama 24 jam dalam inkubator CO₂ 5% pada suhu 37°C. Setelah itu, media dibuang, dan ditambahkan reagen MTT sebanyak 500 µl, lalu diberi MK sebanyak 5 ml, dan diinkubasi selama 4 jam dalam inkubator CO₂ 5% pada suhu 37°C. Setelah itu, ditambahkan 100 µl *sodium dodecyl sulfate* (SDS) 10% dalam HCl 0,01%. *Microplate* digoyang pada suhu kamar selama 5 menit, kemudian dibungkus dengan aluminium foil, dan diinkubasi pada suhu kamar selama semalam. Akhirnya, absorbansi *microplate* diukur menggunakan ELISA reader pada panjang gelombang 595 nm. (Susianti *et al.*, 2018).

3.7.4 Uji Selektivitas

Uji selektivitas diperlukan untuk melihat apakah antikanker yang berasal dari umbi rumput teki ini berbahaya bagi tubuh atau tidak. Tahap awal untuk melakukan perhitungan adalah mencari nilai rasio sel normal dan rasio sel kankernya terlebih dahulu.

Indeks selektivitas yang dapat digunakan dalam penelitian ini menggunakan rumus sebagai berikut :

$$\text{Indeks Selektivitas (IS)} = \frac{(IC_{50} \text{ Sel Vero})}{(IC_{50} \text{ Sel WiDr})}$$

Interpretasi hasil yang didapat dari nilai indeks selektivitas adalah sampel terpilih dapat diselidiki lebih lanjut apabila memiliki $IS > 10$, diklasifikasikan sebagai antikanker prospektif ideal dan dapat membunuh sel kanker, tetapi tidak memengaruhi sel normal apabila $IS < 3$. Sampel dapat bersifat toksik dan tidak dapat digunakan sebagai obat herbal jika IS bernilai rendah < 1 (Indrayanto, 2021).

3.7.5 Analisis Data

a. Uji sitotoksik dengan *MTT Assay*

Untuk memperoleh IC_{50} dari masing-masing bahan uji, dilakukan pengukuran persentase penghambatan dari masing-masing bahan uji dan perhitungan persentase sel hidup.

Persentase penghambatan sel diperoleh dengan rumus:

$$\frac{(A-B)}{(C-B)} \times 100 \%$$

A= Rata-rata absorbansi media + sel + bahan uji

B= Rata-rata absorbansi media

C= Rata-rata absorbansi media + sel

Data dianalisis menggunakan perangkat lunak Microsoft Excel dengan menggunakan analisis regresi linier sehingga didapatkan persamaan

regresi $y = bx + a$, perhitungan nilai IC_{50} dihitung dengan cara mensubstitusikan nilai 50 pada y , maka akan diperoleh nilai x sebagai IC_{50} (Fathani dan Miladiyah, 2021).

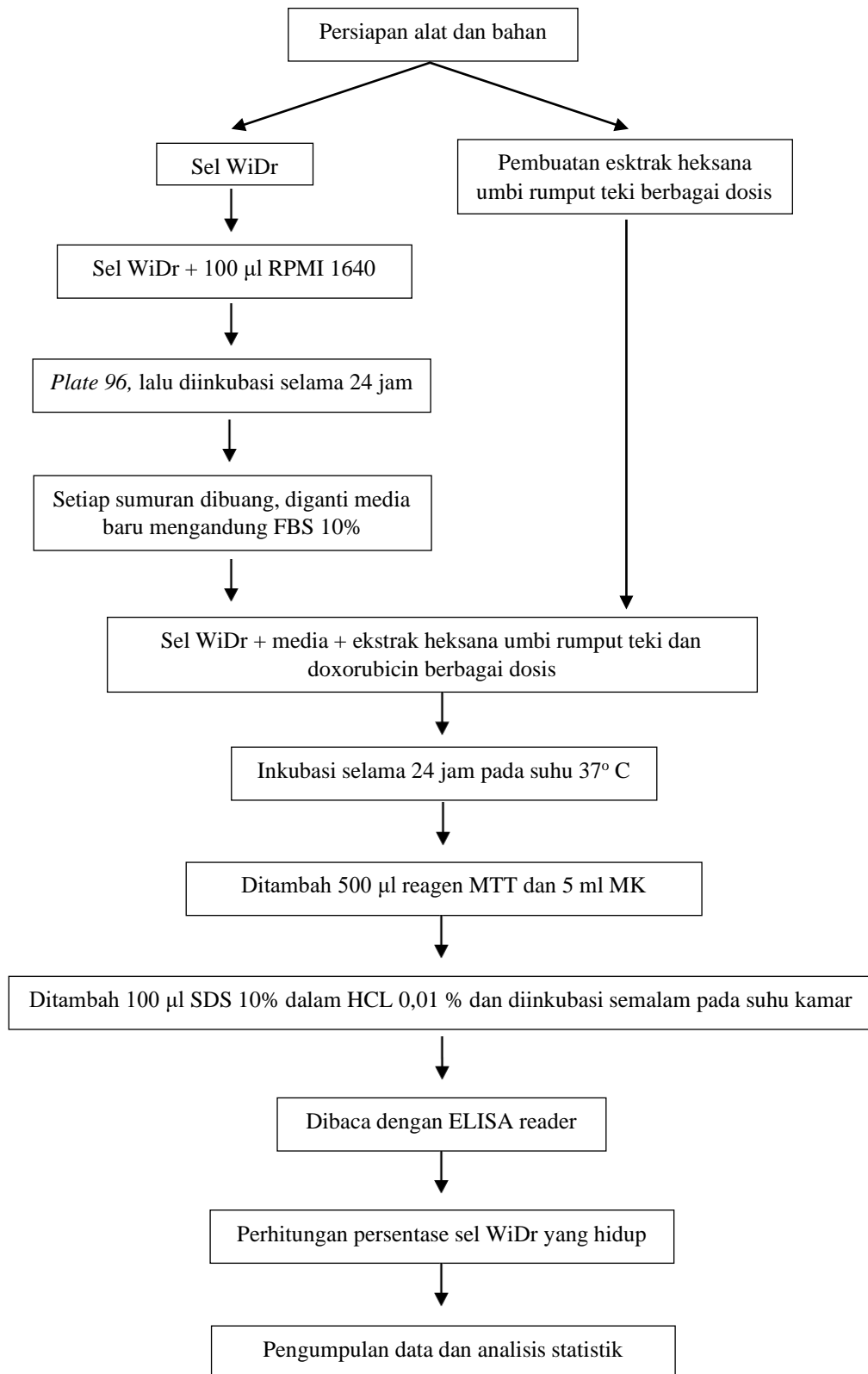
b. Uji Selektivitas

Setelah memperoleh IC_{50} dari masing-masing bahan uji melalui pengukuran persentase penghambatan dan analisis probit. Selanjutnya, nilai IC_{50} digunakan untuk menghitung Indeks Selektivitas (IS), menggunakan rumus :

$$\text{Indeks Selektivitas (IS)} = \frac{(IC_{50} \text{ Sel Vero})}{(IC_{50} \text{ Sel WiDr})}$$

Interpretasi hasil yang didapat dari nilai indeks selektivitas adalah sampel terpilih dapat diselidiki lebih lanjut apabila memiliki $IS > 10$, diklasifikasikan sebagai antikanker prospektif ideal dan dapat membunuh sel kanker, tetapi tidak memengaruhi sel normal apabila $IS < 3$. Sampel dapat bersifat toksik dan tidak dapat digunakan sebagai obat herbal jika IS bernilai rendah < 1 (Indrayanto, 2021).

3.8 Alur penelitian



Gambar 3. 2 Alur Penelitian

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

1.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan, dapat disimpulkan bahwa :

1. Ekstrak heksana umbi rumput teki (*C. rotundus* L.) tidak memiliki efek sitotoksik terhadap sel WiDr.
2. Ekstrak heksana umbi rumput teki (*C. rotundus* L.) tidak selektif terhadap sel WiDr.

1.2 Saran

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, saran yang dapat diberikan antara lain :

1. Ekstrak heksana umbi rumput teki tidak selektif terhadap sel WiDr sehingga tidak dianjurkan untuk digunakan langsung sebagai obat herbal.
2. Perlu dilakukan uji doksorubisin terhadap sel WiDr secara langsung.
3. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai senyawa aktif yang terkandung dalam ekstrak umbi rumput teki yang memiliki efek sitotoksik kuat dan selektivitas tinggi pada sel kanker lainnya.

DAFTAR PUSTAKA

- Abotaleb M, Samuel SM, Varghese E, Varghese S, Kubatka P, Liskova A, *et al.* 2018. Flavonoids in Cancer and Apoptosis. *Cancers (Basel)*. 11(1):28. doi: 10.3390/cancers11010028. PMID: 30597838; PMCID: PMC6357032.
- Ahmad I, Ibrahim A. 2015. Bioaktivitas Ekstrak Metanol dan Fraksi n-Heksana Daun Sungkai (*Peronema canescens Jack*) terhadap Larva Udang (*Artemia salina*). *Jurnal Sains dan Kesehatan*. 1 (3) : 114-9.
- American Society of Clinical Oncology. 2012. Chemoprevention, Navigating Cancer Care/Prevention and Healthy Living. National Cancer Institute.
- American Cancer Society. 2011. Information and Resources about for Cancer: Colorectal Cancer. Diakses pada Januari 2024. Available from : <https://www.cancer.org/>
- Anonim. 2022. Laporan Ekstraksi dan Fraksinasi Senyawa Metabolit Sekunder Umbi Rumput Teki (*Cyperus rotundus L.*)
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, 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*. 68 (6) : 394—424.
- Buckle GC, Collins JP, Sumba PO, Nakalema B, Omenah D, Stiffler K, *et al.* 2013. Factors influencing time to diagnosis and initiation of treatment of endemic Burkitt Lymphoma among children in Uganda and western Kenya: a cross-sectional survey. *Infectious agents and cancer*, 8(1), p.36.
- Castro J, Cuatrecasas M, Balaguer F, Ricart E, Pellisé M. 2017. Serrated polyposis syndrome associated with long-standing inflammatory bowel disease. *Rev Esp Enferm Dig*. 109(11):796-8.
- D'Archivio M, Santangelo C, Scazzocchio B, Vari R, Filesi C, Masella R, *et al.* 2008. Modulatory effects of Polyphenols on Apoptosis Induction : Relevance for Cancer Prevention. *Int J Mol Sci*. 9 : 213—228.
- Dai, H., Meng, X. W., Kaufmann, S. H. 2016. BCL2 Famil. Mitochondrial, Apoptosis, and Beyond. *Cancer Translationla Medicine*. 2(1) : 7.
- Ding L, Cao J, Lin W, Chen H, Xiong X, Ao H, *et al.* 2020. The Roles of Cyclin-Dependent Kinases in Cell-Cycle Progression and Therapeutic Strategies in

- Human Breast Cancer. *International Journal of Molecular Sciences* 21, no. 6: 1960. <https://doi.org/10.3390/ijms21061960>
- Doyle A, Griffiths J. 2000. *Cell and Tissue Culture for Medical Research*. Chichester : John Willey and Sons.
- Fauzia D, Kurniawati M, Fuady A, Pratiwi K. 2021. Isolasi dan Identifikasi Senyawa Terpenoid Fraksi Heksana dari Umbi Rumput Teki (*Cyperus rotundus L.*). *Jurnal Sintesis : Penelitian Sains Terapan dan Analisisnya*. 2(1) : 10—15.
- Fathani I, Miladiyah I. 2021. Cytotoxicity of Ethanolic Extract of Fruit Shell and Seeds of Nyamplung (*Calophyllum inophyllum L.*) on WIDr Colorectal Cancer Cells. *Indonesian Journal of Medicine and Health*. 12(2) : 166—174.
- Gallaud E, Ramdas Nair A, Horsley N, Monnard A, Singh P, Pham TT, Salvador, *et al.* 2020. Dynamic centriolar localization of Polo and Centrobin in early mitosis primes centrosome asymmetry. *PLoS Biol.* Aug;18(8):e3000762.
- Giovannetti E, Backus HH, Wouters D, Ferreira CG, van Houten VM, Brakenhoff RH, *et al.* 2007. Changes in the Status of p53 Affect Drug Sensitivity to Thymidylate Synthase (TS) Inhibitors by Altering TS Levels. *British J Can.* 96 : 769—775.
- Gundogdu G, Dodurga Y, Cetin M, Secme M, Cicek B. 2020. The Cytotoxic and Genotoxic Effects of Daidzein on MIA PaCa-2 Human Pancreatic Carcinoma Cells and HT-29 Human Colon Cancer Cells. *National Library of Medicine*. 43 (6) : 581-7.
- Guo JM, Xiao BX, Dai DJ, Liu Q, Ma HH. 2004. Effects of daidzein on estrogen-receptor-positive and negative pancreatic cancer cells in vitro. *World Journal of Gastroenterology*, 10 (6), 860-3.
- Guo JM, Xiao BX, Liu DH, Grant M, Zhang S, Lai YF, *et al.* 2004. Biphasic effect of daidzein on cell growth of human colon cancer cells. *Food and Chemical Toxicology: An International Journal Published for the British Industrial Biological Research Association*, 42 (10), 1641–1646.
- Harahap, ARN. 2019. Faktor risiko yang berhubungan dengan kejadian kanker kolorektal di RSUD dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung Tahun 2013-2016. [Tugas Akhir]. Bandar Lampung: Universitas Lampung.
- Harvey, R. A., & Champe, P. C. 2013. *Farmakologi ulasan bergambar*. Jakarta: EGC.
- Haryoto, Muhtadi, Indrayudha P, Azizah T, Suhendi A. 2013. Aktivitas Sitotoksik Ekstrak Etanol Tumbuhan Sala (*Cynometra ramiflora Linn*) terhadap Sel Hela, T47D dan WiDr. *Jurnal Penelitian Saintek*. 18(2) : 21—28.
- Hathway, 2013. Universität Dortmund, Ardeystrasse 67. *Biologically Based Methods for Cancer Risk Assessment*, 159, p.111.
- Kemenkes RI. 2018. *Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Kanker Kolorektal Nomor HK.01.07/MENKES/406/2018*

- Kilani S, Ledauphin J, Bouhlel I, Ben Sghaier M, Boubaker J, Skandrani I, *et al.* 2008. Comparative Study of *Cyperus rotundus* L Essential Oil by a Modified GC/MS Analysis Method. Evaluation of its Antioxidant, Cytotoxic, and Apoptotic Effects. *Chem Biodivers.* 5(5) : 729—742.
- Prayong P, Barusrux S, dan Weerapreeyakul N. 2008. Cytotoxic Activity Screening of Some Indigenous Thai Plants. *Fitoterapia.* 79(7—8) : 598—601.
- Raab M, Sanhaji M, Matthes Y, Hörlin A, Lorenz I, Dötsch C, *et al.* 2018. PLK1 has tumor-suppressive potential in APC-truncated colon cancer cells. *Nat Commun.* 2018 Mar 16;9(1):1106.
- Rahmawati S. 2021. Peran Onkogen dan *Tumor Suppressor Gene* pada Karsinogenesis. *JK Unila.* 5(1) : 61—68.
- Retraningsih D, Ferari E, Rahayu W. 2020. Pengalaman Perawatan Kanker Kolon Stadium Akhir : Case Study. *Jurnal Surya Muda : Ilmu keperawatan dan Ilmu Kesehatan.* 4(1) : 39.
- Sayed, H. M., Mohamed, M. H., Farag, S. F., Mohamed, G. A., dan proksch, P. 2007. A New Steroid Glycoside and Furochromones from *Cyperus rotundus* L. *Nat Prod Res.* 21(4) : 343—350.
- Sayuti M, Nouva. 2019. Kanker Kolorektal. *Averrous : Jurnal Kedokteran dan Kesehatan Malikussaleh.* 5 (2) : 76-88.
- Siddiqui M, Giasuddin M, Chowdhury S, Islam M, Chowdhury E. 2015. Comparative effectiveness of Dimethyl Sulphoxide (DMSO) and Glycerol as cryoprotective agent in preserving Vero cells. *Bangladesh Veterinarian.* 4(1) : 34—40.
- Suryantini, N, Putri L, Lestari A, Rahma E, Syahla T, Zuhan A. 2023. Perforasi Kolon pada Kanker Kolon. *Lombok Medical Journal.* 2 (1) :14—19.
- Susianti. 2009. Selektivitas Ekstrak Umbi Rumput Teki (*Cyperus rotundus* L.) Terhadap Sel Hela dan Siha serta Pengaruhnya Terhadap Apoptosis [Tesis]. Yogyakarta : Universitas Gadjah Mada.
- Susianti S, Yanwirasti Y, Darwin E, Jamsari J. 2018. The Cytotoxic Effects of Purple Nutsedge (*Cyperus rotundus* L.) Tuber Essential Oil on The Hela Cervical Cancer Cell Line. *Pak J Biotechnol.* 15(1) : 77—81.
- Syafrida M, Darmanti S, Izzati M. 2018. Pengaruh Suhu Pengeringan terhadap Kadar Air, Kadar Flavonoid, dan Aktivitas Antioksidan Daun dan Umbi Rumput Teki (*Cyperus rotundus* L.). *Bioma.* 20(1) : 44—50
- Wang, X., Zhang, Y. 2014. Targeting mTOR network in colorectal cancer therapy. *World J Gastroenterol.* 20(15): 4178-4188.
- Weinberg R. A. 2014. *The Biology of Cancer.* 2nd edition. New York : Garland. 876 p. ISBN: 978-0815342205.

- Yusnita. 2021. Ekspresi Cox-2 Sel Kanker Kolon WiDr oleh Fraksi *n*-Heksana Bunga Pepaya Jantan (*Carica papaya L.*). Jurnal JIFS : Jurnal Ilmiah Farmasi Simplisa). 2(1) : 98—103.
- Yustiana D, Setyawardani R, Nitawati E, Saraswati T, Ratusehaka A. 2019. Budidaya Rumput Teki Untuk Peningkatan Pendapatan Masyarakat Di Desa Banyuajuh, Kecamatan Kamal, Kabupaten Bangkalan. Jurnal Pengabdian Purna Iswara. 2(1) : 1-2.