

## Efek Ekstrak Daun Seledri (*Apium Graveolens* L.) pada Kanker Payudara

Ayu Nur Sasangka<sup>1</sup>, Ari Estuningtyas<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Program Magister Ilmu Biomedik, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia

<sup>2</sup>Departemen Farmakologi & Terapeutik, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia

\*Penulis korespondensi: Dr. Dra. Ari Estuningtyas, Apt., M.Biomed. Departemen Farmakologi & Terapeutik, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia  
E-mail: aestuningtyas04@gmail.com

### ABSTRAK

Angka kematian akibat kanker menduduki peringkat kedua dari seluruh kematian akibat penyakit. Dari seluruh tipe kanker, kanker payudara berada pada peringkat kedua paling banyak menyebabkan kematian pada populasi wanita di seluruh dunia. Rasionya berkisar sekitar 1 kasus kematian dari 3 kasus kanker payudara. Modalitas terapi yang sudah diterapkan untuk pengobatan antara lain pembedahan, radioterapi, dan kemoterapi. Penanganan dengan kemoterapi dapat memicu terjadinya efek samping yang cukup berat dan seringkali memunculkan efek resistensi. Hal tersebut menjadi alasan para peneliti untuk mengeksplorasi potensi pengobatan lain pada kanker payudara, khususnya dengan penggunaan bahan herbal. Salah satu bahan alam yang berpotensi sebagai antikanker adalah seledri (*Apium graveolans* L.). Seledri memiliki kandungan senyawa flavonoid dalam jumlah yang tinggi, seperti apigenin dan luteolin. Sejumlah studi melaporkan bahwa baik ekstrak seledri maupun senyawa apigenin dan luteolin yang terkandung di dalam seledri, menunjukkan aktivitas antikanker pada payudara dengan mempengaruhi penurunan viabilitas, migrasi, dan metastasis, serta memicu terjadinya apoptosis.

**Kata Kunci:** *Apium graveolans*, apigenin, kanker payudara, luteolin

### LATAR BELAKANG

Kanker merupakan suatu jenis penyakit yang memiliki angka kematian tinggi. Secara global, pada tahun 2020 jumlah kasus kematian akibat kanker tercatat ada sebanyak 10 juta kasus dari total estimasi kasus kanker sebanyak 19,3 juta. Angka kematian akibat kanker merupakan peringkat kedua dari seluruh kematian akibat penyakit. Dari seluruh tipe kanker, kanker payudara berada pada peringkat kedua paling banyak menyebabkan kematian pada populasi wanita di seluruh dunia.<sup>1</sup>

Pada tahun 2020, diestimasi terdapat 2,3 juta kasus baru kanker payudara di dunia, dan menyebabkan kematian mencapai 685.000 kasus.<sup>1</sup> Sementara di Indonesia, pada tahun 2019, angka kejadian kanker payudara pada wanita tertinggi nomor satu, yakni mencapai 42,1 per 100.000 jumlah penduduk, dengan angka rata-rata kematian sekitar 17 per 100.000 jumlah penduduk. Berdasar pada perolehan data tersebut, angka kematian yang diakibatkan oleh kasus kanker payudara masih tergolong tinggi, yakni dengan rasio angka kematian dan kasusnya berkisar 1 banding 3. Oleh sebab itu, banyak peneliti di dunia yang berusaha untuk mengeksplorasi terkait penemuan dan pengembangan terapi kanker payudara.<sup>2</sup>

Modalitas terapi yang sudah diterapkan untuk pengobatan kanker payudara antara lain pembedahan, radioterapi, dan kemoterapi.<sup>3</sup> Meskipun pengobatan dengan kemoterapi tergolong mahal, penggunaan obat kemo juga dapat memicu terjadinya efek samping pada pasien yang dinilai cukup berat dan seringkali dapat memunculkan efek resistensi.<sup>4</sup> Hal tersebut menjadi alasan bagi para peneliti untuk mulai mencari opsi pengobatan lain, yakni dengan penggunaan bahan herbal. Beberapa studi menyebutkan bahwa terdapat cukup banyak potensi bahan alam yang memiliki manfaat sebagai anti kanker.<sup>5</sup>

Salah satu bahan alam yang berpotensi memiliki zat antikanker adalah seledri. Seledri (*Apium graveolans* L.) merupakan jenis tumbuhan herba yang umum dimanfaatkan secara tradisional oleh masyarakat sebagai bahan pangan atau obat sejumlah penyakit.<sup>6</sup> Seledri diketahui memiliki sejumlah potensi promotif kesehatan, seperti efek antioksidan, anti inflamasi, antimikroba, antijamur, antiplatelet, antihiperlipidemik, antikalkuli, antihipertensi, serta antikanker. Adanya potensi antikanker pada seledri dikarenakan tumbuhan tersebut memiliki kandungan senyawa flavonoid dalam jumlah yang tinggi, antara lain apigenin dan luteolin. Selain itu, seledri juga mempunyai kandungan zat aktif *caffeic acid*, *ferulic acid*, saponin, *p-coumaric acid*, tannin, dan kaempferol, yang menjadikan seledri memiliki efek antioksidan yang sangat baik.<sup>7</sup>

Berdasarkan sejumlah hasil studi, apigenin dan luteolin dilaporkan mampu memicu terjadinya apoptosis pada sel kanker payudara, juga mempengaruhi penurunan viabilitas, migrasi, dan metastasisnya.<sup>8-10</sup> Temuan aktivitas antikanker pada bahan herbal, misal seledri, dapat menjadi hal yang menjanjikan dengan memanfaatkan herbal untuk pengobatan kanker payudara, baik sebagai kemopreventif ataupun terapi kombinasi dari modalitas terapi yang sudah ada. Sehingga, Pemanfaatan herbal kemungkinan akan mengurangi efek samping yang ditimbulkan akibat kemoterapi yang diberikan dan mungkin potensi munculnya resistensi dapat dikurangi.

### Kanker dan Kanker Payudara

Kanker merupakan kondisi di mana faktor pengendali pertumbuhan tidak bekerja normal. Faktor-faktor yang mengendalikan pertumbuhan, yaitu gen supresor yang menekan pertumbuhan sel, protoonkogen yang mendukung pertumbuhan sel, gen yang

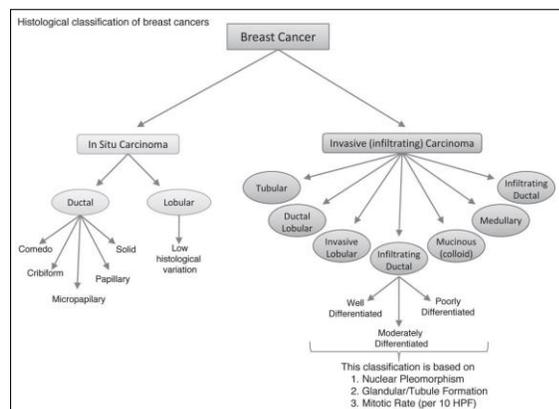
meregulasi proses apoptosis atau kematian sel, serta gen yang mengatur perbaikan DNA yang rusak. Hilangnya responsivitas terhadap faktor-faktor tersebut membuat fungsi regulasi rusak, sehingga sel mengalami transformasi dan terus membelah diri. Pertumbuhan sel yang tidak normal dapat mengganggu struktur di sekitarnya, berpotensi terjadi penyebaran atau metastatis kepada sel lain di sekitarnya, hingga dapat menyebabkan kerusakan organ yang dapat berujung kematian jika tidak ditangani segera.<sup>11,12</sup>

Secara genetik, sel kanker umumnya mampu menghasilkan sinyal pertumbuhan sendiri, tidak sensitif terhadap sinyal penghambat pertumbuhan, tidak mengalami apoptosis, replikasi terus-menerus, angiogenesis dan invasif. Sel kanker tidak sama dengan sel normal. Sel kanker tidak membutuhkan faktor rangsangan dari faktor pertumbuhan untuk berproliferasi. Sel kanker mampu mengatur pertumbuhannya sendiri karena dapat mensintesis faktor pertumbuhannya sendiri, yaitu *transforming growth factor  $\alpha$*  (TGF- $\alpha$ ) dan *platelet-derived growth factor* (PDGF). Sel kanker mengalami mutasi gen yang menyebabkan ekspresi berlebihan pada kedua faktor tersebut.<sup>11,12</sup>

Kanker payudara (*carcinoma mammae*) merupakan sel-sel pada jaringan dan organ payudara yang tumbuh dan bereplikasi secara terus-menerus membentuk tumor ganas tanpa terkendali. Kemampuan tersebut dapat menyebabkan sel kanker payudara bermetastasis, yakni menyebar ke jaringan ataupun organ sekitar payudara, bahkan hingga ke bagian tubuh lainnya.<sup>13</sup> Kanker payudara paling banyak ditemukan kasusnya pada populasi wanita dibandingkan pada populasi pria, yakni dengan kisaran rasio 1000 kasus pada wanita banding 1 kasus pada pria.<sup>2</sup> Hal tersebut menjadikan kanker payudara memiliki angka kematian yang tinggi, khususnya pada wanita. Pada tahun 2020, diestimasikan terdapat 2,3 juta kasus baru kanker payudara di dunia serta angka kematian yang mencapai 685.000 kasus.<sup>1</sup> Pada wanita, angka kejadian kanker payudara meraih peringkat pertama dari antara kasus-kasus kanker lainnya di Indonesia. Kasus tersebut diperkirakan sekitar 42,1 per 100.000 jumlah penduduk. Adapun angka kematian yang diakibatkan oleh kasus kanker payudara tersebut sekitar 17 per 100.000 jumlah penduduk.<sup>2</sup>

Kanker payudara dapat dikategorikan secara luas menjadi karsinoma in situ dan

invasif karsinoma.<sup>14</sup> Karsinoma payudara in situ selanjutnya diklasifikasikan sebagai *ductal* atau *lobular*; kedua tipe tersebut dibedakan berdasarkan pola pertumbuhan dan ciri-ciri sitologinya. *Ductal carcinoma in situ* (DCIS) jauh lebih umum dibandingkan *lobular carcinoma in situ* (LCIS) dan mencakup sekelompok tumor heterogen. DCIS juga telah disubklasifikasi lebih lanjut berdasarkan bentukannya, yaitu *comedo*, *cribriform*, *micropapillary*, *papillary* dan *solid* (Gambar 1).<sup>15</sup>

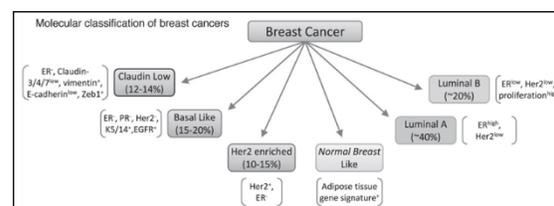


Gambar 1. Klasifikasi histologis kanker payudara.<sup>16</sup>

Seperti pada karsinoma in situ, karsinoma invasif juga dapat dibedakan menjadi beberapa subtype secara histologis. Jenis tumor invasif utama, yaitu karsinoma duktal infiltrasi, lobular invasif, duktal/lobular, musinosa (koloid), tubular, meduler, dan papiler (Gambar 1). Subtipe karsinoma duktal infiltrasi (IDC) merupakan subtype yang paling umum, tercatat 70-80% dari semua lesi invasive merupakan subtype karsinoma duktal infiltrasi (IDC).<sup>17</sup> IDC selanjutnya disub-klasifikasikan berdasarkan tingkat pleomorfisme inti, pembentukan kelenjar/tubulus dan indeks mitosis menjadi berdiferensiasi baik (tingkat 1), berdiferensiasi sedang (tingkat 2) atau berdiferensiasi buruk (tingkat 3).<sup>17</sup>

Meskipun klasifikasi berdasarkan sitologi sudah digunakan selama bertahun-tahun, klasifikasi tersebut hanya menggunakan basis histologi tanpa menggunakan basis molekuler yang lebih spesifik dalam menentukan perkembangan kanker. Penelitian terbaru mengidentifikasi beberapa subtype molekuler intrinsik dari kanker payudara untuk selanjutnya diklasifikasikan menjadi *basal-like*, *ErbB2+*, *normal-like*, subtype luminal A dan subtype B luminal (Gambar 2). Baru-baru ini, ditemukan subtype baru yang diklasifikasikan sebagai

claudinlow. Pengklasifikasian subtype molekuler kanker dilakukan dengan analisis ekspresi gen berbasis microarray.<sup>14,16</sup>



Gambar 2. Klasifikasi molekuler kanker payudara.<sup>16</sup>

Terdapat sejumlah penerapan penanganan kanker payudara berdasarkan pada stadium, kondisi, atau karakteristik sel kankernya, antara lain pembedahan, radioterapi, kemoterapi, dan terapi hormon. Pembedahan merupakan salah satu opsi terapi yang bersifat paliatif dan kuratif. Radioterapi dilakukan melalui proses penyinaran sinar gamma dan sinar X pada bagian tubuh yang mengalami kanker. Tujuan dari radioterapi ialah untuk membunuh sisa-sisa sel kanker yang mungkin belum hilang sepenuhnya setelah dilakukan operasi/pembedahan. Radioterapi menunjukkan sejumlah efek samping pada pasien, misalnya warna kulit di sekitar payudara menjadi menghitam, nafsu makan menjadi berkurang, tubuh menjadi lemah dan mudah lelah, serta Hb dan leukosit yang mengalami penurunan. Kemoterapi dilakukan dengan memberikan obat-obatan anti kanker yang memiliki efek sitotoksik, sehingga sel-sel kanker dapat mati dan tidak melanjutkan pertumbuhannya. Efek sitotoksik ini sayangnya tidak hanya berlaku untuk sel kanker payudara saja, melainkan juga dapat mempengaruhi sel-sel tubuh lainnya. Kemoterapi juga memiliki sejumlah efek samping, diantaranya pasien mengalami mual, muntah, dan kerontokan rambut.<sup>18</sup>

### **Apium graveolens L.**

*Apium graveolens L.*, atau yang biasa dikenal dengan nama lokal seledri, adalah salah satu jenis tumbuhan herba yang umum dikonsumsi oleh masyarakat Indonesia pada berbagai jenis makanan (Gambar 3). Seledri juga dimanfaatkan oleh masyarakat secara tradisional sebagai obat herbal karena dipercaya memiliki berbagai macam khasiat bagi kesehatan tubuh. Seledri digunakan secara tradisional untuk membantu proses pencernaan, meningkatkan nafsu makan,

memperlancar buang air, menurunkan tekanan darah, serta mengurangi rasa sakit akibat rematik dan gout.<sup>7,19</sup>



Gambar 3. *Apium graveolens* L.<sup>7</sup>

Secara morfologi, batang seledri memiliki cabang dan bentuk yang bergerigi. Tumbuhan seledri dapat tumbuh tinggi mencapai 60 cm atau bahkan 90 cm. Daun seledri berbentuk baji dengan pinggiran yang bergerigi, cenderung bulat memanjang sekitar 2 sampai dengan 4,5 cm, terbagi atas tiga lobus, dan berwarna hijau tua. Bunga tumbuhan seledri berukuran kecil dan berwarna putih keabuan. Berdasarkan klasifikasinya, seledri termasuk dalam kingdom plantae, filum spermatophytes, kelas mangnolisisa, ordo apicedes, dan famili apiceae (Tabel 1).<sup>19</sup>

Tabel 1. Klasifikasi *Apium graveolens* L.<sup>19</sup>

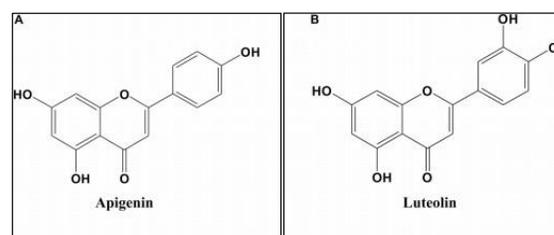
Kindom	Plantae
Phylum	Spermatophytes
Class	Mangnolisisa
Order	Apicedes
Family	Apiceae
Genus	Apium
Species	A. graveolens

Daraei dan Kooti menyampaikan bahwa seledri memiliki efek antioksidan yang sangat baik, sebab apigenin mempunyai beberapa macam senyawa bioaktif, seperti apigenin, luteolin, *caffeic acid*, *ferulic acid*, saponin, *p-coumaric acid*, tannin, dan kaempferol. Banyaknya senyawa bioaktif yang terkandung pada seledri menjadikan tumbuhan tersebut bahan alam yang baik untuk dijadikan sebagai obat berbagai penyakit ataupun untuk menjaga kesehatan tubuh.<sup>7</sup>

Salah satu senyawa aktif yang ditemukan dengan kadar tinggi pada seledri, yaitu apigenin, yang memiliki manfaat sebagai antioksidan. Apigenin, dengan nama kimia 4',5,7-trihydroxyflavone, merupakan salah satu senyawa golongan flavonoid (Gambar 4).

Apigenin ditemukan sebanyak 24 mg per 100 gram seledri, yang mana kadar apigenin pada daun lebih banyak >20 kali lipat dibandingkan pada tangkai. Sementara itu, pada biji seledri ditemukan kandungan apigenin sebanyak 786,5 µg/g. Dibandingkan dengan jenis flavonoid lainnya, apigenin diketahui memiliki toksisitas yang lebih rendah. Sejumlah studi telah berhasil melaporkan sejumlah manfaat biologis dari apigenin, antara lain sebagai antimutagenik, anti inflammasi, antikarcinogenik, dan antiviral.<sup>20</sup>

Senyawa aktif lain yang juga terkandung dalam jumlah tinggi pada seledri, yaitu luteolin, dengan nama kimia 3',4',5,7-tetrahydroxyflavone. Serupa dengan apigenin, luteolin juga termasuk dalam kategori flavonoid (Gambar 4). Luteolin ditemukan sebanyak 34,9 mg per 100 gram seledri, yang mana kadar luteolin pada daun lebih banyak >20 kali lipat dibandingkan pada tangkai. Sementara itu, pada biji seledri ditemukan kandungan luteolin sebanyak 7624 µg/g. Ozarowski *et al* melaporkan bahwa luteolin diketahui memiliki sejumlah potensi untuk mencegah dan mengobati penyakit, antara lain sebagai anti inflammasi, antioksidan, dan antikanker.<sup>21,22</sup>

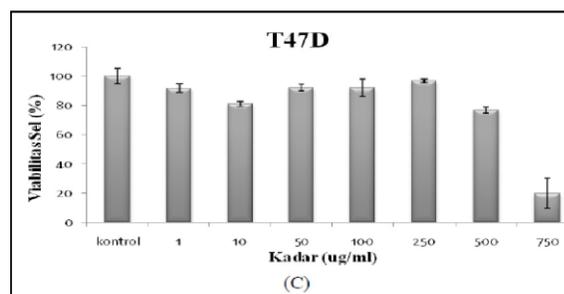


Gambar 4. Struktur kimia apigenin dan luteolin.<sup>23</sup>

### Efek Antikanker *Apium graveolens* L. pada Kanker Payudara

Dalam jurnal *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, Danciu *et al* melaporkan hasil studi mengenai perbandingan aktivitas antikanker dari tiga jenis tumbuhan yang diekstrak pada sel kanker payudara, MCF-7. Tumbuhan seledri, peterseli, dan kamomil dipilih untuk diekstrak dan diuji karena memiliki kandungan tinggi senyawa bioaktif antikanker berdasarkan hasil analisis komposisi fitokimia. Hasil studi disimpulkan bahwa ekstrak seledri unggul dalam menunjukkan efek apoptosis dan anti-migrasi pada sel MCF-7 dibandingkan dengan kedua ekstrak lainnya. Ekstrak seledri juga dinilai lebih baik dalam aktivitas anti-proliferasi sel MCF-7 dibandingkan dengan ekstrak kamomil.<sup>24</sup>

Palupi *et al* juga telah melakukan suatu penelitian untuk mengkaji efek sitotoksik dari ekstrak etanolik seledri terhadap sel kanker payudara dengan mengujikannya pada galur sel T47D. Sel diinkubasi selama 24 jam pada suhu 37°C pasca pemberian ekstrak dengan tingkatan konsentrasi 1, 10, 50, 100, 250, 500, 750 µg/mL. Hasil studi menunjukkan bahwa ekstrak seledri berhasil menurunkan viabilitas sel T47D pada konsentrasi 500-750 µg/mL (Gambar 5). Pada pemberian ekstrak dengan konsentrasi 750 µg/mL, penurunan viabilitas sel T47D baru terlihat tajam, yakni mencapai sekitar 80%.<sup>25</sup>



Gambar 5. Efek ekstrak seledri terhadap viabilitas sel kanker payudara, T47D.<sup>25</sup>

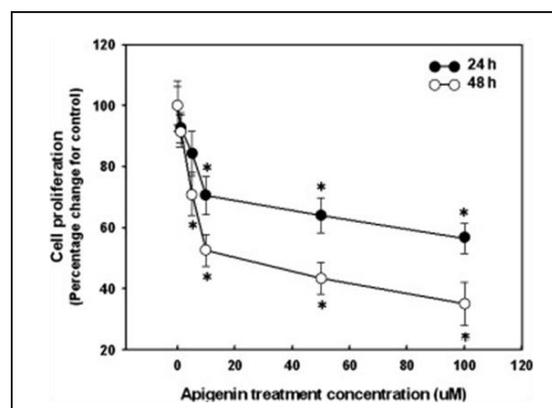
Berdasarkan karakteristik molekulernya, galur sel T47D mengekspresikan reseptor estrogen (ERα), yang memiliki peranan dalam mendukung proliferasi sel. Penurunan viabilitas sel T47D diduga disebabkan oleh tingginya kandungan apigenin pada ekstrak seledri yang dapat menurunkan ekspresi ERα, sehingga pertumbuhan sel kanker menjadi terhambat.<sup>26</sup> Selain itu, penghambatan jalur kinase oleh apigenin juga memungkinkan terjadinya penurunan viabilitas sel T47D. Apigenin diketahui dapat menghambat AKT/PI3K, MAPK, p38, dan PKA pada sel kanker payudara, yang berdampak pada penghambatan proliferasi selnya.<sup>25</sup>

Pada Gambar 5, grafik viabilitas sel pada dosis ekstrak seledri 250 µg/mL tidak menunjukkan adanya penurunan persentase viabilitas sel T47D. Hal tersebut diduga dipengaruhi oleh aktivitas anti-proliferasi apigenin pada sel kanker payudara yang *dose-dependent*. Long *et al* menyebutkan bahwa apigenin dengan kadar rendah atau tidak cukup tinggi dapat menyebabkan adanya stimulasi pada pertumbuhan sel kanker payudara dengan karakteristik ERα+, salah satunya ialah sel T47D. Dengan demikian, dapat dimungkinkan bahwa pada dosis ekstrak seledri 250 µg/mL,

kadar apigenin yang terkandung di dalamnya masih tergolong rendah dan tidak cukup tinggi untuk menurunkan viabilitas sel kanker T47D.<sup>26</sup>

### Efek Antikanker Apigenin pada Kanker Payudara

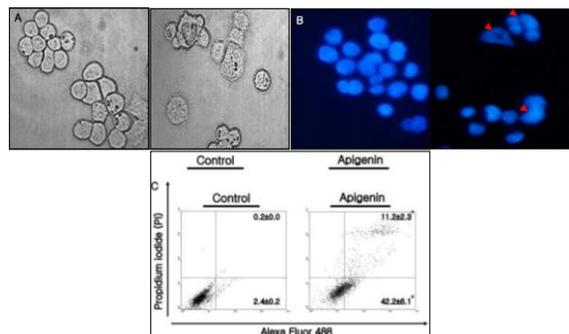
Choi *et al* melaporkan hasil studi terkait dengan induksi apigenin terhadap apoptosis galur sel *triple negative breast cancer* (TNBC), MDA-MB-435. Studi dilakukan secara *in vitro* dengan menguji efek apigenin terhadap proliferasi dan apoptosis sel. Pada uji anti-proliferasi, sel diberikan apigenin dengan tingkatan dosis 1-100 µM dengan 0,1% DMSO sebagai dosis 0. Sel yang sudah diterapi kemudian diinkubasi selama 24 dan 72 jam, dan dianalisis proliferasinya dengan uji MTT. Gambar 6 menunjukkan adanya penurunan yang signifikan akibat pemberian dosis apigenin, baik pada inkubasi 24 jam ataupun 72 jam.<sup>8</sup>



Gambar 6. Apigenin menghambat proliferasi sel TNBC.<sup>8</sup>

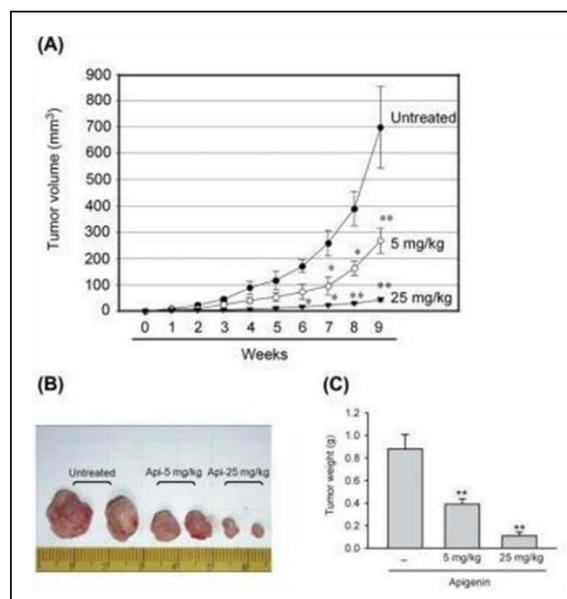
Pada studi yang sama, apigenin juga terbukti dapat menginduksi apoptosis sel MDA-MB-453 (Gambar 7). Pengamatan parameter apoptosis sel diamati dengan DAPI *staining* setelah diberikan dosis IC50 apigenin. Gambar 7C menunjukkan hasil determinasi apoptosis sel MDA-MB-453. Kotak bagian kanan bawah menunjukkan apoptosis sel fase awal, bagian kanan atas menunjukkan apoptosis sel fase akhir, sementara bagian kiri bawah menunjukkan sel yang hidup. Berdasarkan perbandingan antara hasil pemberian apigenin dengan kontrol, dapat diamati bahwa terjadi peningkatan jumlah sel yang mengalami apoptosis setelah pemberian apigenin dibandingkan dengan kontrol. Hal tersebut menyimpulkan bahwa pemberian

apigenin pada sel kanker payudara dapat memicu terjadinya apoptosis.<sup>8</sup>



Gambar 7. Apigenin memicu apoptosis pada sel TNBC.<sup>8</sup>

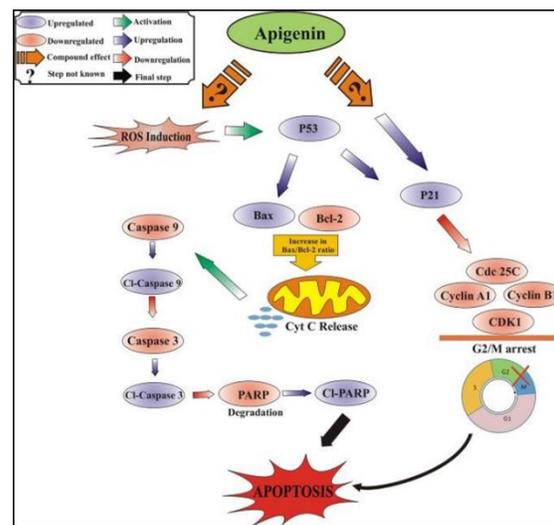
Efek antikanker apigenin pada kanker payudara diteliti secara *in vivo* oleh Tseng *et al* dengan menggunakan xenograf MDA-MB-231 pada mencit. Mencit yang telah diimplan sel MDA-MB-231 selama satu minggu, diberikan terapi apigenin dengan dosis 5 mg/kg dan 25 mg/kg. Perkembangan volume tumor payudara diamati selama 9 minggu. Gambar 8 menunjukkan efek pemberian apigenin dalam menekan pertumbuhan kanker payudara secara signifikan, baik volume ataupun massa tumornya, dibandingkan dengan kontrol.<sup>27</sup>



Gambar 8. Apigenin menghambat pertumbuhan kanker payudara pada mencit.<sup>27</sup>

Hasil serupa juga dibuktikan oleh Shendge *et al* Yang melakukan penelitian mekanisme efek apigenin dalam menginduksi

apoptosis sel kanker payudara MCF-7. Shendge *et al* menjelaskan bahwa mekanisme apoptosis akibat induksi dari apigenin berlangsung melalui jalur caspase. Pada jalur tersebut, apigenin akan meningkatkan regulasi protein pro-apoptosis, Bax, sekaligus menekan ekspresi protein anti-apoptosis, Bcl-2, sehingga rasio Bax/Bcl-2 mengalami peningkatan. Hal tersebut menyebabkan terjadinya pelepasan sitokrom c dari intermembran mitokondria, yang akan memicu aktivasi caspase 9 dan caspase 3, sehingga mengakibatkan terjadinya apoptosis (Gambar 9).<sup>9</sup>



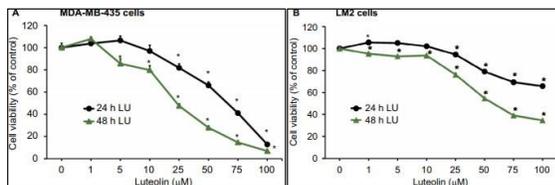
Gambar 9. Mekanisme induksi apoptosis oleh apigenin.<sup>9</sup>

### Efek Antikanker Luteolin pada Kanker Payudara

Cook *et al* telah berhasil memaparkan hasil penelitiannya yang menguji efek antikanker luteolin pada sel kanker payudara. Galur sel yang diuji dengan senyawa tersebut, yaitu MDA-MB-435 dan MDA-MB-231, yang termasuk dalam subtipe TNBC. Studi dilakukan secara *in vitro* dan *in vivo* untuk menguji parameter viabilitas, migrasi, serta metastasis sel kanker pasca pemberian apigenin.<sup>10</sup>

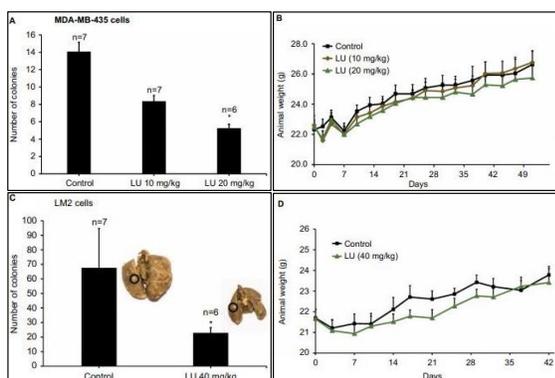
Pemberian luteolin dengan berbagai tingkatan dosis pada sel MDA-MB-435 dan MDA-MB-231 menunjukkan hasil yang signifikan dalam penurunan persentase viabilitas sel, baik selama 24 jam ataupun 48 jam inkubasi (Gambar 10). Penurunan viabilitas sel MDA-MB-435 pasca pemberian luteolin terjadi bergantung pada tingkatan dosis dan waktu inkubasi (dose- and time-dependent manner). Namun, pada pemberian dosis luteolin 1  $\mu$ M dan

10  $\mu\text{M}$ , hasil kedua sel menunjukkan tidak ada efek (1  $\mu\text{M}$ ) dan ada efek yang kecil (10  $\mu\text{M}$ ) pada waktu inkubasi 24 jam. Berdasarkan gambar 10A dan 10B, dapat disimpulkan bahwa sel MDA-MB-435 lebih sensitif terhadap luteolin dibandingkan dengan sel MDA-MB-231.<sup>10</sup>



Gambar 10. Luteolin menghambat viabilitas sel TNBC.<sup>10</sup>

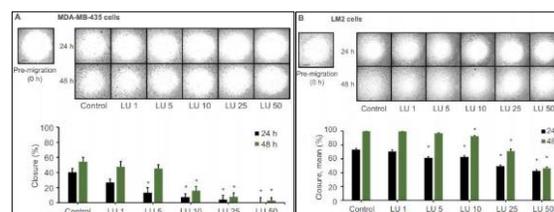
Hasil studi menunjukkan bahwa senyawa luteolin mampu menghambat metastasis sel TNBC pada mencit (Gambar 11). Mencit betina diinokulasi dengan galur sel MDA-MB-435 (A) dan MDA-MB-231 (B) pada hari ke-0 kemudian diterapi dengan luteolin. Gambar 11A dan 11B mengilustrasikan bahwa terjadi penurunan jumlah koloni sel kanker pada MDA-MB-435 dengan dosis luteolin 10 mg/kg dan 20 mg/kg dan pada MDA-MB-231 dengan dosis luteolin 40 mg/kg dibandingkan dengan kontrol. Sementara perbandingan berat badan antara setiap grup dosis dan kontrol tidak ada perbedaan yang signifikan (Gambar 11C dan 11D).



Gambar 11. Luteolin menghambat metastasis sel TNBC.<sup>10</sup>

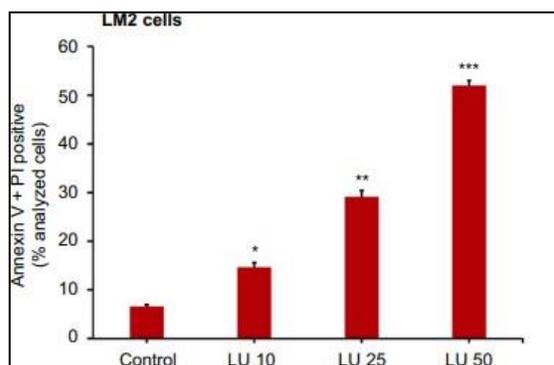
Hasil pengujian efek luteolin dalam menghambat kemampuan migrasi sel TNBC juga dibuktikan oleh Cook *et al* secara *in vitro* melalui ilustrasi (Gambar 12). Ketika sel MDA-MB-435 diinkubasi dengan dosis luteolin yang sangat kecil selama 24 jam ataupun 48 jam, keduanya menunjukkan penurunan migrasi sel

dibandingkan dengan kontrol. Pada pemberian dosis 5  $\mu\text{M}$  luteolin selama 24 jam inkubasi, grafik hasil menunjukkan penurunan yang signifikan pada kemampuan migrasi sel kanker dibandingkan dengan kontrol. Perbedaan yang signifikan dibandingkan kontrol juga diperoleh pada pemberian dosis 10  $\mu\text{M}$  luteolin selama 48 inkubasi. Oleh karena itu, dapat disimpulkan bahwa penghambatan luteolin terhadap kemampuan migrasi sel MDA-MB-435 bergantung pada tingkat pemberian dosis (*dose-dependent manner*). Efek tingkatan dosis luteolin juga menunjukkan penurunan yang signifikan pada migrasi sel MDA-MB-231, baik selama 24 jam inkubasi maupun 48 jam.



Gambar 12. Luteolin menghambat migrasi sel TNBC.<sup>10</sup>

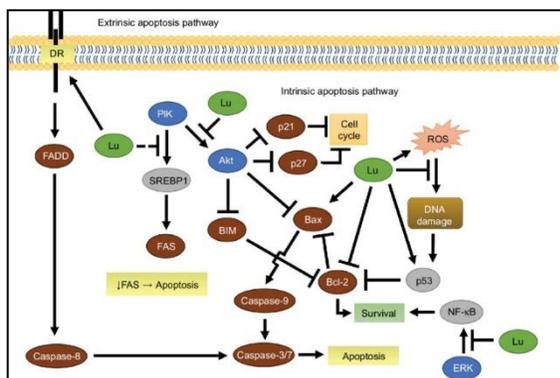
Berdasarkan hasil studi Cook *et al*, luteolin juga diketahui mampu menginduksi apoptosis pada sel MDA-MB-231. Sel diberikan beberapa tingkatan dosis luteolin dan diinkubasi selama 48 jam, lalu dilakukan analisis FACS. Gambar 13 menunjukkan bahwa dengan dosis yang kecil (10  $\mu\text{M}$ ) luteolin mampu menginduksi apoptosis secara signifikan, dan berlaku *dose-dependent* pada tingkat dosis berikutnya.



Gambar 13. Luteolin memicu terjadinya apoptosis pada sel TNBC.<sup>10</sup>

Mekanisme luteolin dalam memicu apoptosis pada sel kanker payudara telah dipaparkan oleh Cook *et al* pada Gambar 14. Seperti halnya apigenin, luteolin juga memicu

apoptosis melalui jalur intrinsik. Luteolin meningkatkan ekspresi Bax dan menghambat ekspresi Bcl-2, sehingga caspase 9 dan caspase 3/7 dapat teraktivasi, dan memicu terjadinya apoptosis. Selain itu, luteolin juga meningkatkan sensitivitas death receptor, memicu aktivasi caspase 8 dan caspase 3/7, kemudian berujung pada apoptosis.<sup>28</sup>



Gambar 14. Mekanisme luteolin memicu apoptosis pada kanker payudara.<sup>28</sup>

## KESIMPULAN

Seledri (*Apium graveolans* L.) merupakan salah satu bahan alam yang diketahui memiliki zat antikanker dan berpotensi dijadikan sebagai kemopreventif ataupun kombinasi dari terapi yang sudah ada. Ekstrak seledri menunjukkan efek pro-apoptosis, antimigrasi, dan antiproliferasi pada sel kanker payudara, MCF-7. Ekstrak seledri juga memiliki efek sitotoksik *dose-dependent* yang menyebabkan penurunan viabilitas sel kanker payudara, T47D, secara signifikan. Kandungan apigenin pada seledri juga dilaporkan mampu menghambat proliferasi dan memicu apoptosis pada sel kanker payudara, MDA-MB-453. Sementara itu, kandungan senyawa bioaktif seledri lainnya, luteolin, terbukti dapat menurunkan viabilitas sel, menekan laju migrasi sel, menghambat metastasis, serta memicu apoptosis sel kanker payudara, MDA-MB-453 dan MDA-MB-231, secara *in vitro* dan *in vivo*. Mekanisme apoptosis yang terjadi melalui jalur caspase, yakni dengan meningkatkan ekspresi Bax dan menurunkan ekspresi Bcl-2, mendukung pelepasan sitokrom c dari intermembran mitokondria, memicu aktivasi caspase 9 dan caspase 3, sehingga mengakibatkan terjadinya apoptosis.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Sung, H, Ferlay, J, Siegel, RL, Laversanne, M, Soerjomataram, I, Jemal, A, Bray, F.

Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2020. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>

2. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2019. Hari Kanker Sedunia 2019. <https://www.kemkes.go.id/article/view/19020100003/hari-kanker-sedunia-2019.html>
3. Moo, T. A., Sanford, R., Dang, C., & Morrow, M. (2018). Overview of Breast Cancer Therapy. *PET clinics*, 13(3), 339-354. <https://doi.org/10.1016/j.cpet.2018.02.006>
4. Ismail, N. I., & Ibharm, S. F. (2020). Chemotherapy-Types, Side Effects and Resistance. *Journal of Tomography System and Sensor Application*, 3(2). Retrieved from <http://www.tssa.my/index.php/jtssa/article/view/111>
5. Yang, A. K., He, S. M., Liu, L., Liu, J. P., Wei, M. Q., & Zhou, S. F. (2010). Herbal interactions with anticancer drugs: mechanistic and clinical considerations. *Current medicinal chemistry*, 17(16), 1635–1678. <https://doi.org/10.2174/092986710791111279>
6. Khairullah AR, *et al* 2021. Review on the Pharmacological and Health Aspects of *Apium Graveolens* or Celery: An Update. *Sys Rev Pharm* 2021;12(1):606-12
7. Kooti, W., & Daraei, N. (2017). A Review of the Antioxidant Activity of Celery (*Apium graveolens* L). *Journal of evidence-based complementary & alternative medicine*, 22(4), 1029–34. <https://doi.org/10.1177/2156587217717415>
8. Choi, E. J., & Kim, G. H. (2009). Apigenin Induces Apoptosis through a Mitochondria/Caspase-Pathway in Human Breast Cancer MDA-MB-453 Cells. *Journal of clinical biochemistry and nutrition*, 44(3), 260-265. <https://doi.org/10.3164/jcbn.08-230>
9. Shendge, A.K., Chaudhuri, D., Basu, T. et al. A natural flavonoid, apigenin isolated from *Clerodendrum viscosum* leaves, induces G2/M phase cellcycle arrest and apoptosis in MCF-7 cells through the regulation of p53 and caspase-cascade pathway. *Clin Transl Oncol* 23, 718–30 (2021).
10. Cook, *et al* 2016. Luteolin inhibits lung metastasis, cell migration, and viability of

- triple-negative breast cancer cells. *Breast Cancer - Targets and Therapy* 2017;9 9–19
11. Hassanpour SH, Dehghani M. 2017. Review of cancer from perspective of molecular. *Journal of Cancer Research and Practice*. 4(4): 127-29.
  12. Blackadar CB. Historical review of the causes of cancer. *World J Clin Oncol*. 2016;7(1):54-86. doi:10.5306/wjco.v7.i1.54
  13. Watkins, Elyse J. DHSc, PA-C, DFAAPA Overview of breast cancer, *Journal of the American Academy of Physician Assistants*: October 2019-Volume 32-Issue 10-p13-17. doi: 10.1097/01.JAA.0000580524.95733.3d
  14. Stingl J, Caldas C. Molecular heterogeneity of breast carcinomas and the cancer stem cell hypothesis. *Nat Rev Cancer* 2007; 7:791-9.
  15. Connolly J, Kempson R, LiVolsi V, Page D, Patchefsky A, Silverberg S. Recommendations for the reporting of breast carcinoma. *Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology* 2004.
  16. Malhotra, G. K., Zhao, X., Band, H., & Band, V. (2010). Histological, molecular and functional subtypes of breast cancers. *Cancer biology & therapy*, 10(10), 955–60. <https://doi.org/10.4161/cbt.10.10.13879>
  17. Li CI, Uribe DJ, Daling JR. Clinical characteristics of different histologic types of breast cancer. *Br J Cancer* 2005; 93:1046-52.
  18. Moo, T. A., Sanford, R., Dang, C., & Morrow, M. (2018). Overview of Breast Cancer Therapy. *PET clinics*, 13(3), 339-354. <https://doi.org/10.1016/j.cpet.2018.02.006>
  19. Sudarsono, Pudjoanto, A., Gunawan, D., Wahyuono, S., Donatus, I. A., Drajad, M., Wibowo, S., dan Ngatidjan, 1996, *Tumbuhan Obat, Hasil Penelitian, Sifat-sifat dan Penggunaan*, 44-52, Pusat Penelitian Obat Tradisional, UGM, Yogyakarta.
  20. Al-Snafi AE. The Pharmacology of apium graveolens-A Review. *International Journal for Pharmaceutical Research Scholars* (IJPRS). 2014; 3(1) : 671-77.
  21. Ożarowski, M., & Karpiński, T. M. (2020). Extracts and Flavonoids of Passiflora Species as Promising Anti-inflammatory and Antioxidant Substances. *Current pharmaceutical design*, 10.2174/1381612826666200526150113
  22. Lin, Y., Shi, R., Wang, X., & Shen, H. M. (2008). Luteolin, a flavonoid with potential for cancer prevention and therapy. *Current cancer drug targets*, 8(7), 634-46. <https://doi.org/10.2174/156800908786241050>
  23. Hong, et al 2018. Apigenin and Luteolin Attenuate the Breaching of MDA- MB231 Breast Cancer Spheroids Through the Lymph Endothelial Barrier in Vitro. *Front. Pharmacol*.
  24. Danciu C, et al/Botanical Therapeutics (Part II): Antimicrobial and In Vitro Anticancer Activity against MCF7 Human Breast Cancer Cells of Chamomile, Parsley and Celery Alcoholic Extracts. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry* (2021) 21: 187. <https://doi.org/10.2174/1871520620666200807213734>
  25. Kartika dyah palupi, et al 2012. Efek sitotoksik ekstrak etanolik herba seledri (*Apium graveolens* L.) pada sel kanker T47D, WIDR, dan Hela. *Farmasains* 1(2).
  26. Long X, Fan M, Bigsby RM, and Nephew KP. Apigenin Inhibits Antiestrogen-Resistant Breast Cancer Cell Growth through Estrogen Receptor- $\alpha$ -Dependent and Estrogen Receptor- $\alpha$ -Independent Mechanisms. *Mol Cancer Ther*. 2008;7(7): 2096- 2108.
  27. Tseng, T. H., et al (2017). Inhibition of MDA-MB-231 breast cancer cell proliferation and tumor growth by apigenin through induction of G2/M arrest and histone H3 acetylation mediated p21WAF1/CIP1 expression. *Environmental toxicology*, 32(2), 434–44.
  28. Cook, Matthew. (2018). Mechanism of metastasis suppression by luteolin in breast cancer. *Breast Cancer: Targets and Therapy*. Volume 10. 89-100