

# POTENSI TIMOQUINON DARI JINTEN HITAM (NIGELLASATIVAL) DALAM KEMOTERAPI KANKER SERVIKS

*By susianti susianti*

---

## ARTIKEL

### POTENSI TIMOQUINON DARI JINTEN HITAM (*NIGELLA SATIVA L*) DALAM KEMOTERAPI KANKER SERVIKS

#### LATAR BELAKANG

Angka kematian akibat kanker semakin tinggi. Tentunya hal ini harus menjadi perhatian serius dari berbagai pihak. Data yang bersumber dari IARC (*International Agency for Research on Cancer*) pada tahun 2002, dari seluruh penduduk dunia terdapat 6,7 juta kematian akibat kanker, 10,9 juta kasus baru penderita kanker, dan 24,6 juta orang yang sedang menderita kanker selama kurun waktu tiga tahun penelitian (Parkin *et al.*, 2005).

Berdasarkan Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2007, prevalensi kanker di Indonesia adalah 4,3 per 1000 penduduk, dan kanker merupakan penyebab kematian ketujuh (5,7%) setelah stroke, tuberkulosis, hipertensi, cedera, perinatal, dan diabetes melitus (Pusat Komunikasi Publik, Setjen Depkes, 2009).

Dari berbagai jenis kanker salah satu kanker yang menjadi ancaman kesehatan wanita di dunia terutama di negara berkembang adalah kanker leher rahim (serviks). Berdasarkan data yang ada saat ini dari seluruh wanita di dunia yang berusia 15 tahun atau lebih setiap tahunnya sebanyak 493.243 wanita didiagnosis menderita kanker serviks. Kanker serviks

merupakan kanker terbanyak dan penyebab kematian kedua pada wanita. Sementara itu, di Indonesia setiap tahunnya didiagnosis sebanyak 15.000 penderita kanker serviks yang baru dan 7.500 diantaranya meninggal dunia (Castellsague *et al.*, 2007). Data-data tersebut menunjukkan adanya beban bagi berbagai pihak untuk segera berusaha mencari jalan keluar guna mengatasi masalah tersebut.

Masalah utama dalam penanganan kanker adalah besarnya biaya perawatan dan pelayanan yang lama. Hal ini tidak hanya menimbulkan kerugian ekonomi (*economic loss*) bagi penderita tetapi juga bagi keluarga dan pemerintah (Pusat Komunikasi Publik, Setjen Depkes, 2009). Saat ini, pengobatan kanker serviks maupun kanker pada umumnya dilakukan dengan tiga cara, yaitu pembedahan, radioterapi, dan kemoterapi (Thurston, 2007). Ketiga cara pengobatan tersebut membutuhkan dana yang tidak sedikit, sehingga perlu dikembangkan pengobatan alternatif yang lebih murah.

Salah satu usaha yang dapat dilakukan dalam mengatasi mahalnya pengobatan kanker adalah dengan mengembangkan bahan alam sebagai obat antikanker. Penggunaan obat dari bahan alam (obat herbal) ternyata cukup luas di

masyarakat. Selain dianggap tidak memiliki efek samping yang merugikan, dari aspek ekonomi obat herbal dianggap cukup murah dibandingkan dengan obat modern (Dwiprahasto, 2009). Di samping itu, Indonesia juga terkenal kaya dengan keanekaragaman hayatinya. Dari 30.000 spesies tumbuhan yang ada di Indonesia, sekitar 940 spesies diketahui merupakan tumbuhan berkhasiat obat (Wahyuningsih, 2009).

Dari berbagai tumbuhan yang telah diteliti baik *in vitro* maupun *in vivo* banyak diantaranya memiliki efek kemopreventif maupun kemoterapi (antikanker) yang cukup potensial (Galati dan O'Brien, 2004). Namun demikian selektivitas tumbuhan obat tersebut pada sel kanker juga merupakan hal yang penting diperhatikan. Hal tersebut dikarenakan obat-obat antikanker yang telah digunakan saat ini belum selektif pada sel-sel normal. Obat yang tidak selektif akan mengakibatkan banyak efek samping. Beberapa tumbuhan diketahui memiliki efek sitotoksik yang cukup selektif, yaitu dengan cara menginduksi apoptosis pada sel-sel kanker, tetapi tidak pada sel-sel normal. Hal itu dapat mendorong untuk terus dilakukan penapisan dalam mencari agen antikanker yang dapat menginduksi apoptosis dan berasal dari tumbuhan, baik berupa ekstrak maupun bahan aktif yang diisolasi dari tumbuhan tersebut (Taraphdar *et al.*, 2001).

Induksi terhadap apoptosis merupakan mekanisme yang paling potensial dalam melawan kanker. Hal ini dikarenakan sel-sel yang mengalami mutasi atau kerusakan secara genetik dari jaringan tubuh dapat dieliminasi melalui mekanisme apoptosis. Sementara mekanisme yang lain seperti penekanan terhadap proliferasi yang tidak terkendali hanya dapat memperlambat pertumbuhan kanker (Reed, 1999 dan Johnson, 2001). Dengan kemampuan mengeliminasi baik sel-sel prekanker maupun kanker, maka apoptosis tidak hanya potensial dalam

kemoterapi tetapi juga dalam kemoprevensi (Sun *et al.*, 2004).

Salah satu tanaman obat yang cukup potensial untuk dikembangkan sebagai antikanker adalah jinten hitam (*nigella sativa L*) (Mbarek *et al.*, 2007).

## METODE

Metode yang digunakan dalam pengkajian mengenai potensi timoquinon ini adalah dengan studi literatur dari berbagai sumber berupa karya ilmiah, artikel pada jurnal nasional maupun jurnal internasional. Artikel yang dijadikan referensi berupa artikel yang memuat hasil penelitian maupun artikel yang berupa *literatur review* dari berbagai penulis. Dari masing-masing sumber tersebut dikutip beberapa informasi penting yang terkait dengan pokok bahasan artikel ini dan dilakukan kompilasi dan parafrase sehingga menjadi sebuah *literatur review*. Pengumpulan referensi berlangsung mulai tahun 2009 hingga tahun 2013 sehingga dituliskan artikel ini pada tahun 2013.

## PEMBAHASAN

10

### Kanker Serviks

Kanker serviks adalah kanker primer dari serviks uteri (kanalis servikalis). Kanker ini cukup banyak diderita dan merupakan ancaman bagi kaum wanita di dunia terutama di negara-negara berkembang. Sedangkan di negara-negara maju angka kejadian kanker serviks cenderung menurun. Hal ini dikarenakan tingginya kesadaran untuk melakukan diagnosa dini melalui *pap smear*. Frekuensi terbanyak kanker serviks terdapat antara usia 50 sampai 55 tahun, dengan umur rata-rata 53,2 tahun, dan penyebab secara umum pada usia 18 sampai 95 tahun (Van de Velde *et al.*, 1999).

Ada banyak faktor risiko yang dapat menimbulkan kanker serviks diantaranya berhubungan seks pada usia yang terlalu dini, berganti-ganti pasangan, paritas yang

tinggi, menggunakan tembakau, penderita HIV dan yang paling utama adalah terinfeksi HPV (*Human Papiloma Virus*). Hubungan kejadian kanker serviks dengan HPV telah banyak dibuktikan, dan terhitung sekitar 70% kejadian kanker serviks di dunia dikarenakan HPV, khususnya tipe 16 dan 18 (Andrews, 2007). Oleh karena itu Wheeler (2008) mengatakan bahwa HPV merupakan faktor etiologi, bukan faktor resiko.

Atas dasar data epidemiologik virus HPV dianggap mempunyai peran penting dalam terjadinya karsinoma serviks dan stadium pendahuluannya (displasia). HPV 16 dan 18 mempengaruhi kejadian kanker serviks dengan cara mengintegrasikan DNA-nya ke dalam genom sel, sehingga menyebabkan terjadinya mutasi dan gangguan regulasi pertumbuhan sel. Selain itu, protein E6 dan E7 dari HPV 16 dan 18 dapat mengikat diri pada dua protein yang dikode oleh *tumor suppressor gen*. Protein tersebut yaitu P53 yang berikatan dengan E6 dan pRb yang berikatan dengan E7. Ikatan tersebut membuat fungsi pRb dan p53 sebagai penekan tumor menjadi terganggu (inaktif), sehingga protein tersebut tidak dapat mencegah terjadinya kanker (Van de Velde *et al.*, 1999). Inaktivasi p53 telah dibuktikan dapat meningkatkan ekspresi protein Bcl-2. Sehingga hal ini diduga berhubungan erat dengan radioresistensi dan kemoresistensi pada kanker serviks (Wootipoom *et al.*, 2004).

Secara histologis hampir 80% kanker serviks merupakan karsinoma sel skuamosa yang lebih sering ditemukan HPV 16 positif, sedangkan 20% sisanya adalah adenokarsinoma yang lebih sering HPV 18 positif. Karsinoma sel skuamosa berasal dari daerah *squamous columnar junction* pada ekstoserviks. Sementara itu adenokarsinoma berasal dari kanal endoservikal (Andrews, 2007).

Sel-sel serviks abnormal yang bukan merupakan sel kanker namun dapat berkembang menjadi kanker disebut dengan *cervical intra-epithelial neoplasia*

(CIN). CIN juga disebut sebagai sel-sel prekanker yang jika tidak ditangani lebih lanjut akan berpotensi untuk berkembang menjadi kanker. Keberadaan CIN identik dengan displasia, dimana CIN dibagi menjadi tiga tingkatan yaitu CIN I (displasia ringan), CIN II (displasia sedang) dan CIN III (displasia berat). Selanjutnya dari displasia ini akan berkembang menjadi kanker. Untuk kepentingan penilaian prognosis dan terapi *Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO) membuat pembagian stadium kanker serviks mulai stadium 0 yang merupakan karsinoma *in situ* sampai stadium IV dimana sel-sel kanker sudah mengalami metastasis ke organ yang jauh (Van de Velde *et al.*, 1999).

Pengobatan kanker serviks dilakukan berdasarkan stadium, besarnya kanker maupun kondisi penderita. Pengobatan biasanya dapat dilakukan dengan berbagai cara yaitu operasi, radioterapi maupun kemoterapi. Kemoterapi biasanya diberikan sebagai ajuvan, neoajuvan maupun paliatif (Van de Velde *et al.*, 1999). Pilihan pertama kemoterapi untuk kanker serviks yaitu menggunakan cisplatin. Alternatif kedua setelah cisplatin yaitu lomustin, cyclophosphamid, doksorubisin, metotreksat, mitomisin, bleomisin, vinkristin, interferon, 13-*cis-retinoic acid*. Cisplatin dapat memberikan efek yang tidak diinginkan diantaranya nefrotoksisitas, neuropati sensoris perifer, ototoksisitas dan disfungsi saraf (Chu dan Sartorelli, 2007).

### Jinten Hitam dan Timoquinon

**1** *Nigella sativa*, yang lebih dikenal sebagai Jinten hitam atau *Habbatus sauda* adalah tanaman obat berbentuk biji hitam yang telah dikenal ribuan tahun yang lalu dan digunakan secara luas oleh masyarakat India, Pakistan, Mesir, dan negara-negara timur tengah lainnya untuk mengobati berbagai macam penyakit (Hendrik, 2005).

Data hasil penelitian menunjukan bahwa biji jinten hitam mengandung 36-



38% fixed oil dan 0,4–2,5% essential oil. Essential oil jinten hitam mengandung timoquinon, alkaloid dan saponin (Ali dan Blunden, 2003). Selain itu, biji jinten hitam memiliki efek antipiretik, analgesik, antimikroba antiinflamasi dan sebagai antioksidan. Jinten hitam juga berperan sebagai protektor hepar dari induksi beberapa bahan toksik (Alsaif, 2007; Farrag et al., 2007 dan Gilani et al., 2004) serta sering digunakan sebagai obat antikanker (Shafi et al., 2009). Hal tersebut tidak terlepas dari banyaknya antioksidan yang terkandung di dalam jinten hitam.

Kandungan bahan aktif jinten hitam terbanyak adalah thymoquinone sebanyak 27.8% - 57.0% (El-Tahir dan Bakeet, 2006 dan Gernot, 2009). Ekstrak etil asetat dan minyak esensial jinten hitam memiliki efek sitotoksik pada murine mastocytoma cell line (P815), the kidney carcinoma cell lines of monkeys and hamsters (BSR) dan sheep heart carcinoma (ICO1) serta dapat menghambat perkembangan Erlich ascites carcinoma pada mencit. Minyak esensial jinten hitam mengandung komponen mayor (62.17% TQ, 16.84% carvacrol, 8.29% 2-methyl-5-Prop-2-enyldihydroquinone, 6.99% dihydrothymoquinone, 2.07% terpine-4-en-1-ol, 3.11% monoterpenes) (Mbarek et al., 2007).

Ekstrak *Smilax china*, *Hemidesmus indicus* dan *Nigella Sativa* pada rasio 3:2:1 memiliki efek sitotoksik pada sel Dalton's lymphoma ascites pada mencit Swiss albino (Salomi et al., 1989). Timoquinon menghambat sintesis DNA, proliferasi dan viabilitas kanker prostat (LNCaP, C4-B, DU145, and PC-3) tapi tidak pada non kanker (BPH-1) dengan cara menurunkan AR and E2F-1. Pada LNCaP timoquinon dapat meningkatkan p21Cip1, p27Kip1, dan Bax. Pada xenograft prostate tumor model, thymoquinon dapat menghambat pertumbuhan tumor tersebut pada mencit (Ahmed et al., 2007).

Ekstrak metanol, heksan dan kloroform jinten hitam memiliki efek sitotoksik pada sel HeLa (sel kanker

serviks) dengan cara menginduksi apoptosis yang dibuktikan dengan metode fragmentasi DNA, western blot dan TUNEL assay. Dari western blot dihasilkan bahwa ekspresi p53, caspase-3, -8 and -9 meningkat dan bcl-2 and bcl-XL menurun (Shafi et al., 2009).

Ekstrak campuran *Nigella sativa*, *Hemidesmus indicus*, dan *Smilax glabra* memiliki efek sitotoksik pada human hepatocellular carcinoma (HepG2 cells). Hal tersebut dibuktikan dengan metode fragmentasi DNA. Dari observasi mikroskopis menunjukkan adanya perubahan morfologi sel yang menunjukkan apoptosis (nuclear condensation, membrane blebbing, nuclear fragmentation and apoptotic bodies). Dengan metode RT-PCR analysis, immunohistochemistry dan western blotting menunjukkan adanya peningkatan ekspresi gen pro-apoptosis Bax dan penurunan ekspresi gen anti-apoptosis Bcl-2 (Samarakoon, 2012).

Timoquinon yang merupakan komponen mayor dari jinten hitam diketahui memiliki efek kemoterapi dan kemoprevensi. Dengan menggunakan flow cytometry dibuktikan bahwa timoquinon dapat mengurangi fosforilasi STAT3, serta menurunkan ekspresi Bcl-2 dan Bcl-XL pada human multiple myeloma Cells/MM cells (Badr et al., 2011). Timoquinon dapat menghambat angiogenesis dengan cara menekan AKT dan ERK (Yi et al., 2008). Timoquinon menghambat proliferasi, menginduksi apoptosis pada human multiple myeloma cells melalui STAT3 pathway (Li et al., 2010). Timoquinon meningkatkan ekspresi PTEN dan menginduksi apoptosis pada breast cancer cells (MCF-7) yang resisten terhadap doksorubisin serta dengan cara meningkatkan P53, P21 dan bax serta menurunkan Bcl-2 (Arafa et al., 2011).

## KESIMPULAN

Berdasarkan berbagai hasil penelitian terkait timoquinon yang dikandung jinten hitam dapat disimpulkan bahwa zat

---

17

tersebut memiliki potensi untuk dikembangkan menjadi bahan antikanker yang digunakan dalam kemoterapi. Peran timoquinon dalam menginduksi apoptosis merupakan potensi yang cukup baik sebagai bahan untuk kemoterapi. Mengingat kasus kanker serviks cukup tinggi dan merupakan kanker yang paling banyak menyebabkan kematian pada wanita perlu dilakukan penelitian atau kajian mengenai efek maupun mekanisme timoquinon dalam kemoterapi kanker serviks.

---

\* Bagian Histologi Fakultas Kedokteran  
Universitas Lampung  
Email:susiantiglb@yahoo.com

---

# POTENSI TIMOQUINON DARI JINTEN HITAM (NIGELLASATIVAL) DALAM KEMOTERAPI KANKER SERVIKS

---

ORIGINALITY REPORT

---

# 18%

SIMILARITY INDEX

---

## PRIMARY SOURCES

---

1	<a href="http://eprints.undip.ac.id">eprints.undip.ac.id</a> Internet	44 words — 2%
2	<a href="http://docplayer.net">docplayer.net</a> Internet	42 words — 2%
3	<a href="http://repository.usu.ac.id">repository.usu.ac.id</a> Internet	37 words — 2%
4	<a href="http://eprints.uns.ac.id">eprints.uns.ac.id</a> Internet	32 words — 2%
5	<a href="http://eprints.umm.ac.id">eprints.umm.ac.id</a> Internet	22 words — 1%
6	<a href="http://www.coursehero.com">www.coursehero.com</a> Internet	20 words — 1%
7	<a href="http://edoc.pub">edoc.pub</a> Internet	14 words — 1%
8	<a href="http://jurnal.untan.ac.id">jurnal.untan.ac.id</a> Internet	12 words — 1%
9	<a href="http://ichiko-sitisopia.blogspot.com">ichiko-sitisopia.blogspot.com</a> Internet	11 words — 1%

10	<a href="http://zh.scribd.com">zh.scribd.com</a> Internet	11 words — 1%
11	<a href="http://bmccomplementmedtherapies.biomedcentral.com">bmccomplementmedtherapies.biomedcentral.com</a> Internet	10 words — 1%
12	<a href="http://www.hindawi.com">www.hindawi.com</a> Internet	10 words — 1%
13	<a href="http://embundaun.wordpress.com">embundaun.wordpress.com</a> Internet	9 words — < 1%
14	<a href="http://repository.uhn.ac.id">repository.uhn.ac.id</a> Internet	9 words — < 1%
15	<a href="http://cataatanhidupku.blogspot.com">cataatanhidupku.blogspot.com</a> Internet	8 words — < 1%
16	<a href="http://cmjournal.biomedcentral.com">cmjournal.biomedcentral.com</a> Internet	8 words — < 1%
17	<a href="http://guealey.blogspot.com">guealey.blogspot.com</a> Internet	8 words — < 1%
18	<a href="http://herbal-sehat-indonesia.blogspot.com">herbal-sehat-indonesia.blogspot.com</a> Internet	8 words — < 1%
19	<a href="http://jmplrz.wordpress.com">jmplrz.wordpress.com</a> Internet	8 words — < 1%
20	<a href="http://doku.pub">doku.pub</a> Internet	6 words — < 1%
21	<a href="http://repository.usd.ac.id">repository.usd.ac.id</a> Internet	6 words — < 1%



---

EXCLUDE QUOTES OFF

EXCLUDE MATCHES OFF

EXCLUDE BIBLIOGRAPHY OFF