

# **Bab I**

## **Pendahuluan**

### **1.1 Latar Belakang**

Kanker serviks merupakan neoplasma ganas pada wanita tersering kedua di dunia setelah kanker payudara. WHO pada tahun 2005 melaporkan terdapat sekitar 7,6 juta orang meninggal akibat kanker serviks, yaitu sekitar 13% kematian di dunia, sedangkan di Asia Tenggara angka kejadian kanker serviks tahun 2008 dilaporkan 188.242 kasus baru (Ferlay *et al.*, 2004; GLOBOCAN, 2008).

Penatalaksanaan yang dilakukan pada penderita kanker serviks biasanya disesuaikan dengan stadium penyakitnya. Penderita kanker invasif awal diberi terapi operasi seperti *cryotherapy*, histerektomi total, histerektomi radikal, sedangkan pada penderita kanker yang sudah menyebar diberikan radioterapi dan kemoterapi. Obat kemoterapi yang sering diberikan contohnya adalah ifosnamide (Gracia, 2010). Pemberian obat-obat kemoterapi tersebut akan menimbulkan banyak efek samping yang tidak diinginkan. Selain itu pengobatan-pengobatan tersebut mahal, belum ada obat yang hanya membunuh sel kanker saja, dan tidak semua kasus dapat memberikan respons terapi yang sama. Maka dari itu dibutuhkan obat baru yang lebih sedikit efek sampingnya dan relatif lebih aman, harga yang relatif terjangkau, dapat membunuh sel kanker langsung pada target, serta dapat memberikan respon terapi yang baik pada setiap kasus.

Tanaman sirih sudah sejak lama dimanfaatkan oleh masyarakat Indonesia sebagai tanaman obat tradisional yang berkhasiat untuk mengobati mimisan, diare, sakit gigi, alergi, bronkitis, dan keputihan (Tanaman Berkhasiat-Obat tradisional, 2008; Nuri Andarwulan, 1996). Penelitian ini ingin mempelajari potensi daun sirih untuk pengobatan kanker karena daun sirih juga diduga memiliki aktivitas antioksidan dan antikanker.

Menurut penelitian hasil uji fitokimia daun sirih senyawa penting seperti alkaloid, flavanoid, steroid, dan fenol beserta turunannya, yaitu *Hidroxychavicol* (HC) dan Euginol (EU) (Arya, 2008; Pin *et al.*,2010). HC berperan dalam aktivitas antioksidan ekstrak daun sirih (Pin *et al.*,2010). Aktivitas antioksidan juga diduga akibat adanya kandungan beta karoten yang terdapat pada daun sirih (Nuri Andarwulan, 1996).

Daun sirih diduga memiliki aktivitas sitotoksik karena mengandung senyawa flavonoid yang dikenal memiliki aktivitas antikanker. Pada penelitian Arya Srisadono pada tahun 2008 didapatkan bahwa ekstrak etanol daun sirih dapat membunuh larva *Artemia salina* Leach sehingga membuktikan adanya aktivitas antikanker menurut metode *Brine Shrimp Lethality Test*. Namun penelitian tersebut masih berupa dasar indikasi komponen sitotoksik, sehingga perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan menggunakan kultur sel kanker (Arya, 2008).

Maka dari itu perlu dilakukan penelitian untuk mengetahui aktivitas antioksidan dari ekstrak etanol daun sirih. Untuk pemeriksaan antikanker dilakukan pengujian aktivitas sitotoksik dan induksi apoptosis.

## 1.2 Identifikasi Masalah

- Apakah ekstrak etanol daun sirih (*P. betle L.*) memiliki aktivitas antioksidan pemerangkap DPPH secara *in vitro*
- Apakah ekstrak etanol daun sirih (*P. betle L.*) memiliki aktivitas sitotoksik secara *in vitro* pada kultur sel HeLa
- Apakah ekstrak etanol daun sirih (*P. betle L.*) memiliki aktivitas induksi apoptosis secara *in vitro* pada kultur sel HeLa

## 1.3 Tujuan

Maksud dari penelitian ini adalah mengetahui potensi antioksidan dan antikanker daun sirih.

Tujuan dari penelitian ini adalah

1. mengetahui aktivitas antioksidan secara *in vitro* dari ekstrak etanol daun sirih (*P. betle L*) dengan parameter pemerangkapan radikal bebas 1,1-diphenyl 1-2-pycrylhydrazyl (DPPH) dibandingkan dengan epigalokatekin galat (EGCG)
2. mengetahui aktivitas sitotoksik secara *in vitro* dari ekstrak etanol daun sirih (*P. betle L.*) pada kultur sel HeLa dengan parameter kemampuan membunuh sel karsinoma (IC50)
3. mengetahui aktivitas induksi apoptosis secara *in vitro* dari ekstrak etanol daun sirih (*P. betle L.*) pada kultur sel HeLa dibandingkan dengan doksorubisin.

#### **1.4 Manfaat Karya Tulis Ilmiah**

Manfaat dari penelitian ini untuk menambah pengetahuan dan memperluas wawasan tentang khasiat antioksidan pemerangkap DPPH dan antikanker ekstrak etanol daun sirih.

#### **1.5 Kerangka Pemikiran dan Hipotesis**

##### **1.5.1 Kerangka Pemikiran**

Antioksidan adalah senyawa-senyawa yang melindungi sel dari efek berbahaya radikal bebas oksigen reaktif, yang dapat berasal dari metabolisme tubuh maupun faktor eksternal lainnya. Antioksidan secara nyata dapat memperlambat atau menghambat oksidasi dari zat yang mudah teroksidasi meskipun dengan konsentrasi yang rendah. Tumbuh-tumbuhan memproduksi metabolit sekunder seperti fenolik (asam fenolik, flavonoid, kuinin dan kumarins), nitrogen (alkaloid dan amina) vitamin dan terpenoid yang merupakan sumber antioksidan (Singh, 2004). Daun sirih memiliki senyawa alkaloid, flavonoid, steroid, dan fenol beserta turunannya, yaitu *Hidroxychavicol* (HC) dan

Euginol (EU) (Arya, 2008; Pin *et al.*, 2010). Dengan adanya senyawa aktif HC dan EU diharapkan daun sirih memiliki aktivitas antioksidan dalam pemerangkapan radikal bebas DPPH.

Kanker atau lebih dikenal sebagai neoplasma ganas, adalah istilah untuk sekelompok besar penyakit yang pertumbuhan sel-selnya tidak dapat diatur lagi oleh tubuh. Sel-sel membelah dan tumbuh tak terkendali, membentuk tumor ganas, dan menyerang bagian tubuh dekatnya. Kanker juga dapat menyebar ke bagian yang lebih jauh dari tubuh melalui sistem getah bening atau aliran darah.

Kanker serviks merupakan kanker tersering di Indonesia (Imam Rasjidi, 2009). Penyebab terjadinya kanker serviks adalah infeksi dari HPV 16 dan 18. HPV menginfeksi sel basal yang belum matang dari epitel skuamosa pada epitelial yang mengalami kerusakan, atau metaplasia sel skuamosa yang belum matang pada *squamocolumnar junction* (Elleson, 2010). Akibat dari infeksi HPV tersebut terjadi perekrutan dan aktivasi sel-sel imun (makrofag, neutrofil dan sel dendritik), sel-sel tersebut melepaskan akumulasi spesies oksigen reaktif (ROS) dan spesies nitrogen reaktif. Spesies oksigen reaktif dan spesies nitrogen reaktif (NOS) adalah radikal bebas yang sangat reaktif dan mengandung elektron tidak berpasangan. NOS dapat memodifikasi berbagai protein, membuat otoantigen dan juga dapat meningkatkan fosforilasi dan menonaktifkan protein penekan tumor retinoblastoma 1 (pRb) dan menyebabkan proliferasi sel tidak terkontrol. Peningkatan NOS dapat meningkatkan aktivasi transkripsi angiogenesis dan proto-onkogen, dan potensi metastasis tumor juga mutasi sehingga protein penekan tumor p53 tidak bisa menginduksi apoptosis dari sel (Schetter, 2009).

Diharapkan ekstrak etanol daun sirih memiliki aktivitas antioksidan pemerangkap DPPH serta aktivitas antikanker terutama aktivitas sitotoksik dan menginduksi apoptosis sel HeLa yang merupakan kultur sel dari kanker serviks. Sehingga untuk meneliti aktivitas antikanker secara *in vitro* dari kanker serviks digunakan sel HeLa.

### 1.5.2 Hipotesis

- Ekstrak etanol daun sirih (*P. betle* L) memiliki aktivitas antioksidan pemerangkap DPPH.
- Ekstrak etanol daun sirih (*P. betle* L) memiliki aktivitas sitotoksik terhadap kultur sel HeLa
- Ekstrak etanol daun sirih (*P. betle* L ) memiliki aktivitas menginduksi apoptosis pada kultur sel HeLa.

### 1.6 Metodologi

Metodologi penelitian adalah eksperimental laboratorium. Untuk mengetahui aktivitas antioksidan digunakan parameter pemerangkapan radikal bebas DPPH (1,1-diphenyl-1-2-picrylhydrazyl) dibandingkan dengan Epigalokatekin Galat (EGCG) sebagai standar. Untuk menguji antikanker, meliputi aktivitas sitotoksik dengan menggunakan MTS *Assay* melalui perhitungan Inhibitory Concentration (IC50) dan induksi apoptosis pada sel HeLa.

### 1.7 Lokasi dan Waktu

Penelitian dilaksanakan di Laboratorium Pusat Penelitian Ilmu Kedokteran Universitas Kristen Maranatha Bandung dan Lembaga Ilmu Pengetahuan Indonesia Bandung. Penelitian berlangsung pada bulan Desember 2010 hingga November 2011.