

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Kanker serviks adalah neoplasma ganas daerah servikal, merupakan penyebab kematian ketiga akibat kanker pada wanita dengan 529.000 kasus baru di dunia pada tahun 2008 (IARC, 2010). Di Indonesia, pada tahun 2010 jumlah kasus kanker serviks per tahun mencapai 13.762 kasus dengan jumlah kematian mencapai 7.493 kasus (*World Health Organization*, 2010). WHO (2010) memperkirakan pada tahun 2025 jumlah kasus kanker serviks baru di Indonesia mencapai 21.155 kasus. Strategi terapi pengobatan kanker serviks telah dilakukan diantaranya dengan menggunakan terapi bedah, radioterapi, dan kemoterapi maupun kombinasi ketiganya (Nakano *et al.*, 2010). Penggunaan terapi radiasi, kemoterapi, banyak menimbulkan efek pada jaringan sehat non target ditandai dengan rontoknya rambut, dan kulit yang menghitam (Jiang *et al.*, 2004). Berbagai kelemahan tersebut memicu perlunya suatu terobosan agen kemopreventif dengan efektivitas tinggi dan efek samping yang minimal dengan memanfaatkan senyawa yang terkandung dalam bahan alam (Oba *et al.*, 2007). Sebagaimana firman Allah dalam surat Asy-syu'ara ayat 7 yang berbunyi:

أَوَلَمْ يَرَوْا إِلَىٰ آلَاءِ رَبِّهِمْ كَمَا أَنْبَأْنَا فِيهَا مِن كُلِّ زَوْجٍ كَرِيمٍ ﴿٧﴾

“Dan apakah mereka tidak memperhatikan bumi, berapakah banyaknya Kami tumbuhkan di bumi itu berbagai macam tumbuh-tumbuhan yang baik” (QS. Asy-Syu'ara:7)

Berdasarkan ayat tersebut kata *karim* antara lain digunakan untuk menggambarkan segala sesuatu yang baik bagi setiap objek yang disifatinya. Tumbuhan yang baik adalah tumbuhan yang subur dan bermanfaat, baik untuk dimakan maupun digunakan sebagai bahan sebagai obat dalam dunia kesehatan (Shihab, 2002). Tumbuhan memiliki komponen antitumor berupa senyawa fitokimia yang dikenal dengan pencegah kanker (*cancer chemoprevention*). Agen kemopreventif merupakan agen yang dapat mencegah dan memiliki aktivitas menghambat perkembangan sel kanker serta dapat meningkatkan kemungkinan kesembuhan pada penderita kanker (Artanti *et al.*, 2009).

Salah satu bahan alam yang dapat dijadikan sebagai agen kemopreventif potensial adalah daun waru (*Hibiscus tiliaceus* L.). Penggunaan tanaman waru sebagai agen kemopreventif didukung oleh penelitian-penelitian yang telah dilakukan sebelumnya. Chen, *et al.* (2006) melaporkan bahwa ekstrak etanolik kulit batang waru memiliki aktivitas sitotoksik terhadap sel P-388 dan sel kanker kolon HT-29 secara *in vitro*. Ekstrak metanolik daun waru juga dilaporkan memiliki aktivitas sitotoksik terhadap sel kanker lambung (AGS), sel kanker kolon (HT-29) dengan nilai $IC_{50} > 2,50$ mg/ml dan sel kanker payudara (MDA-MB-435S) (Uddin *et al.*, 2011). Kandungan kimia daun waru adalah saponin, flavonoid dan polifenol (Syamsuhidayat dan Hutapea, 1991). Senyawa flavanoid memiliki aktivitas antioksidan dengan sifat ini flavonoid memiliki potensi untuk menghambat proses inisiasi karsinogenesis dengan cara menghambat aktivasi karsinogen (Meiyanto *et al.*, 2007).

Flavonoid juga diketahui dapat menginduksi apoptosis dari beberapa *cancer cell line* (Ren *et al.*, 2003). Rutin, salah satu wakil utama dari flavonoid, hadir dalam banyak tanaman alami (Gong *et al.*, 2010) termasuk terdapat di dalam daun *Hibiscus tiliaceus* (Zhen *et al.*, 2008) dan telah terbukti menyebabkan *cell cycle arrest* dan menginduksi apoptosis dalam berbagai jenis jalur sel kanker manusia (Kamalakkannan dan Stanely, 2006; Koda *et al.*, 2008; La Casa *et al.*, 2000). Diketahui pada jalur apoptosis terdapat protein anti apoptosis yaitu Bcl-xl, overekspresi protein ini pada beberapa karsinoma dicurigai bertanggung jawab untuk perkembangan karsinoma (Enyedy *et al.*, 2006). Seperti diketahui overekspresi protein Bcl-xl terjadi pada sel kanker serviks, dimana peningkatan ekspresi Bcl-xl berhubungan dengan resistensi apoptosis (Liang *et al.*, 1995). Oleh karena itu, penghambatan protein ini akan memblok perkembangan karsinoma dan induksi apoptosis.

Pada penelitian ini akan diketahui aktivitas fraksi etanol daun waru (*Hibiscus tiliaceus* L.) sebagai agen kemopreventif melalui aktivitas antioksidan dan aktivitas sitotoksik fraksi etanol dari ekstrak etanolik daun waru (FEDW) terhadap sel HeLa, uji *in silico* secara *molecular docking* rutin terhadap Bcl-xl serta identifikasi kandungan kimia. Sehingga dari penelitian ini diharapkan dapat menjadi dasar pengembangan daun waru sebagai agen kemopreventif.

B. Rumusan Masalah

Rumusan masalah dalam penelitian ini adalah:

1. Apakah FEDW terdapat kandungan senyawa golongan flavonoid?
2. Apakah FEDW mempunyai aktivitas antioksidan dengan metode DPPH (1,1-difenil- 2-pikrilhidrazil)?
3. Apakah FEDW mempunyai aktivitas sitotoksik terhadap sel kanker Serviks HeLa?
4. Apakah senyawa rutin berpotensi sebagai agen kemopreventif dengan menginduksi apoptosis melalui penghambatan protein Bcl-xl berdasarkan metode *molecular docking* ?

C. Keaslian Penelitian

Penelitian aktivitas sitotoksik daun waru (*Hibiscus tiliaceus* L.)

Ekstrak metanolik daun waru terbukti memiliki aktivitas sitotoksik terhadap sel kanker lambung (AGS), sel kanker kolon (HT 29) dengan nilai $IC_{50} > 2,50$ mg/ml dan sel kanker payudara (MDA-MB-435S) (Uddin *et al.*, 2011). Namun, aktivitas sitotoksik FEDW terhadap sel kanker serviks HeLa belum pernah ditelusuri. Penelitian yang akan dilakukan ini berbeda dari penelitian-penelitian yang pernah dilakukan karena menitikberatkan pada pengamatan sitotoksik pada sel HeLa oleh perlakuan FEDW sebagai dasar pengembangan ekstrak etanolik daun waru untuk agen kemopreventif kanker serviks.

Penelitian aktivitas antioksidan daun waru (*Hibiscus tiliaceus* L)

Ekstrak etanol daun waru (*Hibiscus tiliaceus* L) menunjukkan hambatan yang signifikan terhadap aktivitas DPPH, dengan penghambatan 50% (IC₅₀) pada konsentrasi 86.5 µg/ml dimana nilai standar IC₅₀ adalah (15 µg/ml) asam askorbat (Ramproshad *et al.*, 2012). Namun aktivitas antioksidan FEDW pada DPPH belum pernah ditelusuri. Penelitian yang akan dilakukan ini berbeda dari penelitian-penelitian yang pernah dilakukan karena perbedaan sampel yang digunakan dimana pada penelitian ini menggunakan fraksi etanol dari ekstrak etanolik daun waru.

D. Tujuan Penelitian

Tujuan Umum:

Mengetahui aktivitas kemopreventif daun waru (*Hibiscus tiliaceus* L.) terhadap sel kanker serviks HeLa.

Tujuan Khusus:

1. Mengetahui adanya kandungan senyawa golongan flavonoid pada FEDW.
2. Mengetahui aktivitas antioksidan FEDW dengan metode DPPH (1,1-difenil-2-pikrilhidrazil).
3. Mengetahui aktivitas sitotoksik FEDW terhadap sel kanker Serviks HeLa.
4. Mengetahui potensi senyawa rutin sebagai agen kemopreventif dengan menginduksi apoptosis melalui penghambatan protein Bcl-xl berdasarkan metode *molecular docking*

E. Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai golongan senyawa aktif dari FEDW dan potensi antiproliferasi terhadap sel kanker serviks, sehingga dapat memberikan kontribusi pada pengembangan penggunaan daun waru sebagai agen kemopreventif. Penelitian ini akan memberikan informasi yang berharga bagi dunia sains penemuan obat karena memberikan pendekatan sistematis dalam pengembangan agen kemopreventif di Indonesia.