

## BAB I. PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

Kanker adalah suatu penyakit yang terjadi akibat pertumbuhan sel yang tidak normal didalam tubuh manusia (National Cancer Institute, 2021). Di Indonesia, kanker merupakan penyebab kematian nomor tujuh setelah stroke, tuberkulosis, hipertensi, cedera, perinatal, dan diabetes melitus (Depkes RI, 2009), jumlah total kasus kanker yang terjadi di Indonesia sebanyak 396.914 kasus (WHO, 2020). Perempuan merupakan kelompok dengan risiko tinggi terkena kanker, tercatat urutan berdasarkan jumlah kasus tertinggi kanker pada wanita adalah kanker payudara yaitu sebanyak 65.858 kasus, kemudian kanker serviks sebanyak 36.633 kasus atau 9,2% dari total kasus kanker di Indonesia (Dinas Kesehatan Kota Yogyakarta, 2023).

Kanker serviks merupakan penyakit penyebab kematian terbesar yang terjadi pada wanita diseluruh dunia (Dueñas-González dkk., 2005). Kanker serviks sering disebut dengan istilah “*silent killer*” hal ini dikarenakan kanker serviks yang sulit terdeteksi pada stadium awal, gejala kanker serviks akan muncul setelah 15-20 tahun terinfeksi (Hadisiwi & Arifin, 2022). Penderita kanker serviks pada umumnya menggunakan obat sintesis untuk penyembuhannya, namun penggunaan obat sintetis secara berkepanjangan memiliki efek samping yang berbahaya bagi kesehatan tubuh, sehingga perlu dilakukan pencarian obat yang berasal dari bahan alam yang berpotensi sebagai obat antikanker serviks yang lebih efektif dan efisien bagi kesehatan manusia (Bernardini dkk., 2018). Salah satu tumbuhan yang sering digunakan secara tradisional sebagai antikanker adalah tumbuhan genus *Citrus* (Sidana dkk., 2013). *Citrus* merupakan salah satu genus tumbuhan dengan jumlah paling berlimpah didunia, sehingga genus tumbuhan ini mudah ditemui (Ledesma-Escobar dkk., 2019). Menurut penelitian yang dilakukan oleh Nguyen dkk., (2017) menyatakan bahwa genus *Citrus* bersifat antiproliferatif terhadap sel kanker serviks.

*Citrus* banyak tumbuh dalam bentuk hibrida dan kultivar yang dibudidayakan di seluruh dunia dan sekitar 28 spesies dari *Citrus* yang terdaftar, spesies *Citrus* yang dibudidayakan dalam bentuk hibrida diantaranya

*Citrus × taitensis* Risso (*C × taitensis*) dan *Citrus × limon* (L.) Osbeck (*C × limon*) (*Plants of the World Online* (POWO), 2023). Daun *C × taitensis* dilaporkan memiliki kandungan senyawa saponin, tanin, flavonoid dan fenolik (Adnan dkk., 2014; Jyoti dkk., 2023). Daun *C × taitensis* memiliki aktivitas sebagai antioksidan, antibakteri, antidiare, antifungi, antitumor, potensi sitotoksik dan antiserangga (Adnan dkk., 2014; Jyoti dkk., 2023; Riaz dkk., 2023; Sicilia dkk., 2022; Yamasaki dkk., 2007). Daun tumbuhan *C × limon* mengandung senyawa flavonoid, fenol, saponin, alkaloid, tanin dan steroid/triterpenoid (Badan POM RI, 2013; Ehiobu dkk., 2021; Mayasari & Laoli, 2018). Senyawa metabolit sekunder dari daun tumbuhan *C × limon* ini dilaporkan memiliki manfaat sebagai antioksidan, memiliki potensi sebagai antimikroba dan potensi sebagai sitotoksitas (Ehiobu dkk., 2021; Riaz dkk., 2023).

Berdasarkan formula hibrida *C × taitensis* terdiri dari persilangan antara *C daoxianensis* dan *C medica*, daun dari *C daoxianensis* dan *C medica* diketahui mengandung banyak senyawa metabolit sekunder diantaranya minyak atsiri (Bhuiyan dkk., 2009; Lota dkk., 2000). *C × limon* dengan formula hibrida *C daoxianensis*, *C medica*, *C maxima* diketahui memiliki daun yang mengandung senyawa minyak atsiri (Bhuiyan dkk., 2009; Ellouze dkk., 2012; Lota dkk., 2000). Minyak atsiri dari daun *Citrus medica* dan *Citrus maxima* telah dilaporkan memiliki potensi sebagai antikanker terhadap sel kanker serviks (Aliberti dkk., 2016; Aumeeruddy-Elalfi dkk., 2018). Minyak atsiri dilaporkan memiliki aktivitas yang baik sebagai antikanker (Sharma dkk., 2022).

Berdasarkan uraian diatas, diketahui daun *C × taitensis* dan *C × limon* mengandung beberapa golongan senyawa metabolit sekunder serta bioaktivasnya. Namun, masih terbatas informasi mengenai kandungan senyawa minyak atsiri pada daun *C × taitensis* dan *C × limon* serta potensinya sebagai antikanker serviks, maka pada penelitian ini dilakukan isolasi minyak atsiri dari daun *C × taitensis* dan *C × limon* yang diharapkan dapat dimanfaatkan sebagai obat antikanker serviks. Minyak atsiri diisolasi dari daun *C × taitensis* dan *C × limon*, daun yang digunakan adalah daun segar dan muda yang berasal dari daerah kota Padang, Indonesia.

Isolasi minyak atsiri dilakukan terhadap daun dikarenakan daun merupakan bagian tumbuhan yang paling mudah ditemukan, pemanfaatan daun

tidak akan merusak bagian tumbuhan lainnya dan daun juga merupakan bagian tumbuhan yang mudah tumbuh kembali sehingga dapat dimanfaatkan secara terus menerus. Daun segar dan muda dipilih dikarenakan pada daun yang segar diperkirakan senyawa minyak atsiri yang bersifat volatil masih terperangkap didalam daun, sedangkan penggunaan daun muda dikarenakan daun yang muda tidak terlalu lama terpapar sinar matahari yang dapat merusak kandungan senyawa kimia yang terdapat pada daun dibandingkan dengan daun yang sudah tua.

Isolasi daun *C×taitensis* dan *C×limon* dilakukan dengan metode hidrodistilasi yang merupakan metode isolasi minyak atsiri yang paling sederhana, menggunakan air sebagai media, mudah dijalankan serta lebih hemat biaya dibandingkan metode lainnya (Khan dkk., 2023; Putri dkk., 2019). Selanjutnya masing-masing minyak atsiri daun *C×taitensis* dan *C×limon* hasil isolasi dilakukan analisis komponen kimia penyusun minyak atsiri dengan menggunakan *Gas Chromatography-Mass Spectrometry* (GC-MS). Kemudian dilakukan uji toksisitas dengan metode metode BSLT (*Brine Shrimp Lethality Test*) sebagai uji awal untuk melihat tingkat ketoksikan minyak atsiri daun *C×taitensis* dan *C×limon*. Uji toksisitas minyak atsiri daun *C×taitensis* dan *C×limon* dengan metode BSLT dilakukan terhadap larva udang *Artemia salina* L. yang dinyatakan dengan nilai *Lethal of Concentration 50* (LC<sub>50</sub>). Larva *Artemia salina* L. digunakan pada uji BSLT dikarenakan Larva *Artemia salina* L. memiliki korelasi positif terhadap daya sitotoksik senyawa-senyawa antikanker (Carballo dkk., 2002). Kemampuan sitotoksik juga diuji secara *in silico* menggunakan metode *molecular docking*, metode berbasis komputasi ini digunakan untuk memprediksi interaksi antara senyawa dan protein target (Lee dkk., 2018). Pada penelitian ini studi *molecular docking* dilakukan untuk melihat interaksi senyawa utama minyak atsiri daun *C×taitensis* dan *C×limon* terhadap reseptor protein sel kanker serviks (HPV18E6). Kemudian dilanjutkan dengan uji sitotoksik secara *in vitro* terhadap sel kanker serviks menggunakan metode *Microculture Tetrazolium* (MTT) untuk melihat potensi antikanker senyawa minyak atsiri daun *C×taitensis* dan *C×limon* terhadap sel HeLa melalui nilai *Inhibition Concentration* (IC<sub>50</sub>).

## 1.2. Rumusan Masalah

1. Apa saja kandungan kimia yang terdapat pada minyak atsiri yang diisolasi dari daun *Citrus × taitensis* Risso dan *Citrus × limon* (L.) Osbeck?
2. Bagaimana tingkat toksisitas dari minyak atsiri daun *Citrus × taitensis* Risso dan *Citrus × limon* (L.) Osbeck hasil isolasi terhadap larva udang *Artemia salina* L.?
3. Bagaimana interaksi senyawa utama minyak atsiri daun *Citrus × taitensis* Risso dan *Citrus × limon* (L.) Osbeck hasil isolasi sebagai ligan terhadap protein kanker serviks (HPV18E6) dengan metode *molecular docking*?
4. Bagaimana aktivitas sitotoksik dari minyak atsiri daun *Citrus × taitensis* Risso dan *Citrus × limon* (L.) Osbeck hasil isolasi terhadap sel HeLa?

## 1.3. Tujuan Penelitian

1. Mengisolasi dan menganalisis kandungan kimia minyak atsiri dari daun *Citrus × taitensis* Risso dan *Citrus × limon* (L.) Osbeck menggunakan *Gas Chromatography-Mass Spectrometry* (GC-MS).
2. Menentukan tingkat toksisitas dari minyak atsiri daun *Citrus × taitensis* Risso dan *Citrus × limon* (L.) Osbeck hasil isolasi terhadap larva udang *Artemia salina* L.
3. Memprediksi interaksi senyawa utama minyak atsiri daun *Citrus × taitensis* Risso dan *Citrus × limon* (L.) Osbeck hasil isolasi sebagai ligan terhadap protein kanker serviks (HPV18E6) dengan metode *molecular docking*.
4. Menentukan aktivitas sitotoksik dari minyak atsiri daun *Citrus × taitensis* Risso dan *Citrus × limon* (L.) Osbeck hasil isolasi terhadap sel HeLa

## 1.4. Manfaat Penelitian

Data dari hasil penelitian diharapkan dapat melengkapi informasi mengenai, komponen kimia penyusun minyak atsiri daun *Citrus × taitensis* Risso dan *Citrus × limon* (L.) Osbeck serta kemampuannya sebagai antikanker serviks secara *in silico* dan *in vitro*.