

## BAB I. PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Indonesia adalah negara yang kaya akan keanekaragaman hayati dengan lebih dari 30.000 spesies tumbuhan. Keberagaman hayati di Indonesia tidak hanya terbatas pada spesiesnya, tetapi juga manfaat yang diperoleh dari tumbuhan tersebut sekitar 9.600 diantaranya memiliki khasiat obat dan sekitar 300 diantaranya telah digunakan sebagai obat tradisional oleh industri obat tradisional. Indonesia juga merupakan rumah bagi sekitar 400 kelompok etnis, masing-masing dengan pengetahuan tradisional mereka sendiri tentang penggunaan tumbuhan untuk pemeliharaan kesehatan dan pengobatan berbagai penyakit (Slamet and Andarias, 2018).

Obat tradisional di Indonesia telah dipraktekkan selama berabad-abad. Ada lebih dari 2.039 spesies tumbuhan obat yang berguna untuk mengobati berbagai penyakit manusia (Cardoso *et al.*, 2019). Banyak penelitian telah berfokus pada pengembangan obat-obatan untuk terapi kanker. Kanker, sebagai masalah utama dalam kesehatan masyarakat, adalah salah satu penyebab utama kematian secara global. Prevalensi penyakit ini meningkat lebih cepat di Afrika, Asia, dan Amerika Tengah dan Selatan yang menyumbang sekitar 70% kematian akibat kanker di dunia (Nguyen *et al.*, 2020). Salah satu cara untuk mengobati penyakit ini adalah dengan kemoterapi. Sayangnya, obat-obatan kimia konvensional juga menimbulkan efek samping pada sel/jaringan normal, seperti penghambatan fungsi sumsum tulang, mual, muntah, dan alopecia. Oleh karena itu, pencarian terus-menerus terhadap senyawa antikanker dari tumbuhan untuk menemukan cara yang aman dan mengurangi efek samping yang disebabkan oleh kemoterapi (Abedinpour *et al.*, 2021) (Nguyen *et al.*, 2020).

Khasiat dari tumbuhan dipengaruhi oleh kandungan senyawa kimia yang terdapat didalamnya, seperti terpenoid, fenolik, steroid, flavonoid, tanin, saponin serta minyak atsiri (Pant *et al.*, 2021). Minyak atsiri telah dianggap memainkan peran penting dalam bidang terapi di seluruh dunia. Minyak atsiri, sebagai metabolit sekunder yang dihasilkan dari tumbuhan obat dan aromatik, menawarkan nilai yang tinggi dalam berbagai sifat biologisnya. Beberapa penelitian telah menunjukkan bioaktivitas dari minyak atsiri seperti antiinflamasi, antioksidan, antijamur,

antimikroba, dan sitotoksik (Khalil *et al.*, 2022). Isolasi minyak atsiri dapat dilakukan dengan metode hidrodistilasi. Metode ini melibatkan pemanasan bahan tumbuhan dalam air dan uap, sehingga minyak atsiri terpisah dari sampel tumbuhan dan dikondensasi dalam wadah terpisah. Hidrodistilasi dikenal menghasilkan minyak atsiri berkualitas tinggi dengan rendemen tinggi.

Famili *pipereceae* adalah tumbuhan kaya akan kandungan minyak atsiri yang dapat ditemukan dalam buah, daun, biji, cabang, akar dan batangnya (Salehi *et al.*, 2019). Salah satu spesies dari tumbuhan ini adalah *Piper aduncum*, yang dikenal sebagai sirih hutan, termasuk spesies endemik dari Brasil yang telah menarik perhatian para peneliti karena tingginya rendemen minyak atsiri yang diekstraksi dari daun, bunga dan rantingnya (Morais *et al.*, 2023). Sama halnya yang telah dilaporkan oleh (Efdi *et al.*, 2023), rendemen minyak atsiri tumbuhan ini sebesar 1,93% (v/w).

*Piper aduncum* telah lama digunakan sebagai pengobatan tradisional di Indonesia antara lain mengobati luka, bisul kulit, infeksi kulit (meredakan ruam pada bayi), nyeri tulang, perdarahan hidung dan diare (Durofil *et al.*, 2021). Khasiatnya sebagai antiinflamasi, antioksidan, antimikroba, antitumoral, dan antikanker yang menunjukkan bahwa tumbuhan ini memiliki potensi lebih lanjut dalam mengobati infeksi dan kanker (Taher *et al.*, 2020) (Silva *et al.*, 2020). Penggunaan *Piper aduncum* secara tradisional biasanya dilakukan dengan cara merebus daunnya untuk membuat teh yang kemudian digunakan untuk kumur atau mencuci bagian mulut yang berdarah (Bilqies *et al.*, 2021). Selain itu juga bisa digunakan untuk mengobati diare, disentri, mual, bisul, infeksi genito-kemih, untuk menghentikan perdarahan paru, untuk mengobati tenesmus pada wanita dalam persalinan, atau untuk meredakan kolik menstruasi (Durofil *et al.*, 2021). Cara lain dalam penggunaannya adalah daun dihancurkan kemudian dioleskan pada luka (Bilqies *et al.*, 2021).

Ekstrak *Piper aduncum* memiliki efek perlindungan terhadap kanker payudara yang diinduksi senyawa DMBA pada tikus. Studi ini menyimpulkan bahwa tumbuhan ini memiliki sifat antitumorigenik, hipolipidemik, antiinflamasi, antioksidan, dan antigenotoksik yang dapat berkontribusi pada efek perlindungannya terhadap kanker. Selain itu, ekstrak dari berbagai spesies Piper,

termasuk *Piper aduncum*, telah digunakan sebagai obat tradisional untuk mengobati kanker atau gejala mirip kanker (Wang *et al.*, 2014). Studi ini melaporkan bahwa 35 ekstrak dari 24 spesies Piper dan 32 senyawa yang diisolasi dari tumbuhan Piper telah menunjukkan aktivitas antikanker dalam berbagai penelitian. Selain ekstrak, minyak atsiri *Piper aduncum* juga telah dilaporkan aktif terhadap bioaktivitas sitotoksik menggunakan sel MRC-5 (*Human Fetal Lung Fibroblast*) (Monzote *et al.*, 2017).

Walaupun sebelumnya telah diteliti tentang pemanfaatan ekstrak dan minyak atsiri *Piper aduncum* terhadap bioaktivitas, tetapi pemanfaatan minyak atsiri tumbuhan ini belum sepenuhnya diteliti lebih dalam terkait bioaktivitas sitotoksik, khususnya kanker serviks dengan menggunakan sel HeLa. Kanker serviks adalah kanker utama pada leher rahim yang dimulai dengan perubahan jenis sel epitel di zona transformasi, yaitu tempat pertemuan antara selaput lendir vagina dengan saluran leher Rahim, yang disebabkan oleh *Human Papillomavirus* (HPV). Kanker ini, yang biasanya menyerang perempuan usia 35 hingga 55 tahun, merupakan jenis kanker kedua terbanyak di dunia pada perempuan (Suryati, Hefni, *et al.*, 2021).

Pada penelitian ini, dilaporkan potensi sitotoksik minyak atsiri dari daun dan bunga tumbuhan *Piper aduncum* terhadap sel kanker serviks (HeLa) menggunakan metode MTT (3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolium bromida). Untuk memperoleh pemahaman yang lebih mendalam tentang mekanisme kerja senyawa aktif dari *Piper aduncum* dan melihat potensi penggunaannya sebagai agen terapeutik dilengkapi dengan menggunakan molecular docking. Molecular docking adalah metode komputasional yang digunakan untuk memprediksi interaksi antara molekul (ligan) dengan protein tertentu. Protein yang digunakan pada penelitian ini adalah AKT dan ERK2. Beberapa jalur pensinyalan terbukti memiliki peran penting dalam induksi atau perkembangan kanker serviks. Infeksi HPV, sebagai stimulus utama kanker serviks, dapat meningkatkan atau memperburuk fungsi normal pensinyalan. HPV E6 dan E7 dapat memicu PI3K/AKT dengan meningkatkan ekspresi PI3K dan juga AKT. Onkoprotein HPV ini menghambat terjadinya jalur pensinyalan apoptosis dengan menekan tingkat ekspresi protein p53 dan Retinoblastoma. Ini berarti bahwa jumlah atau aktivasi p53 dan protein Retinoblastoma dalam sel menjadi lebih rendah, yang kemudian mengganggu

proses apoptosis (kematian sel terprogram). Begitu juga dengan jalur pensinyalan MAPK/ERK, protein E5 (dari HPV) mengaktifkan jalur ini dengan cara meningkatkan jumlah reseptor EGFR pada permukaan sel yang terinfeksi HPV sehingga akan memicu aktivasi jalur-jalur pensinyalan tersebut. Oleh karena itu, AKT dan ERK2 dipilih karena onkoprotein E6 dari HPV mampu mengaktifkan protein ini dari jalur pensinyalan AKT/P13K dan MAPK/ERK yang dapat menyebabkan proliferasi sel yang tidak terkendali, meningkatkan survival sel, menghambat apoptosis (kematian sel secara terprogram), dan peningkatan angiogenesis. Aktivasi berlebihan dari protein yang mengatur proliferasi sel dapat menyebabkan pembelahan sel yang tak terkendali, yang merupakan ciri utama dari kanker.

Dengan demikian, penulisan ini bertujuan untuk mengeksplorasi potensi bioaktivitas minyak atsiri dari *Piper aduncum* dalam uji MTT menggunakan sel HeLa, serta dilengkapi dengan metode docking untuk memperoleh pemahaman yang lebih komprehensif tentang senyawa aktifnya.

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, maka dapat dirumuskan masalah dari penelitian ini adalah:

1. Apa saja komponen kimia yang terkandung dalam minyak atsiri daun dan bunga tumbuhan *Piper aduncum*?
2. Apakah minyak atsiri dari daun dan bunga tumbuhan *Piper aduncum* memiliki potensi sitotoksik?
3. Apakah senyawa aktif minyak atsiri hasil isolasi dari daun dan bunga tumbuhan *Piper aduncum* memiliki interaksi dengan reseptor kanker serviks menggunakan protein AKT (PDB : 4GV1) dan ERK2 (PDB : 5NHP)?

## 1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah:

1. Mengisolasi minyak atsiri daun dan bunga tumbuhan *Piper aduncum* dan menentukan komponen kimianya dengan Chromatography-Mass Spectrometry (GC-MS).

2. Menentukan potensi sitotoksik minyak atsiri hasil isolasi dari daun dan bunga tumbuhan *Piper aduncum* terhadap sel kanker serviks dengan metoda Microculture Tetrazolium (MTT).
3. Menentukan interaksi antara senyawa aktif dari daun dan bunga minyak atsiri *Piper aduncum* terhadap protein AKT (PDB : 4GV1) dan ERK2 (PDB : 5NHP) dengan menggunakan metode *molecular docking*.

#### 1.4 Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan mampu memberikan informasi mengenai kandungan komponen kimia dan potensi bioaktivitas sitotoksik terhadap sel kanker serviks HeLa dari minyak atsiri daun dan bunga tumbuhan *Piper aduncum*, serta dilengkapi dengan pendekatan secara komputasi menggunakan *docking molecular*. Sehingga dapat membuka peluang pengembangan produk farmasi baru yang bersumber dari tumbuhan lokal Indonesia.

