

Kajian Literatur Aktivitas Tanaman yang Berpotensi sebagai Antikanker Serviks

Yola Valentina Virendra^{*}, Vinda Maharani Patricia

Prodi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Bandung, Indonesia.

yolavalentina7@gmail.com, vinda.maharani@unisba.ac.id

Abstract. Cervical cancer is one of the diseases that ranks highest in developing countries and in Indonesia the incidence rate is 12,7% and 40.000 cases of cervical cancer occur each year. Various treatments have been developed to overcome various types of cancer, especially cervical cancer. Scientifically, many studies have been conducted on several plants. This literature search aims to find out what plants have potential as cervical anticancer, how the mechanism of action of these plants against cervical cancer and determine the value of cervical anticancer cytotoxic test using the MTT assay method. This research uses the SLR (Systematic Literature Review) method. The article search in this study used PubMed and Google Scholar databases. The results of the analysis show that there are plants that have the potential to anticancer cervix are white jabon with an IC_{50} value of 3 $\mu\text{g/mL}$, pamelorange with an IC_{50} value of 10,67 $\mu\text{g/mL}$ and cloves with an IC_{50} value of 24,51 $\mu\text{g/mL}$ and have a class of compounds including flavonoids, rubberonoids such as lycopene and phenolics such as eugenol.

Keywords: *Anticancer, Cervical cancer, Cytotoxic, IC_{50} , HeLa cell.*

Abstrak. Kanker serviks merupakan salah satu penyakit yang menduduki urutan tertinggi di negara berkembang dan di Indonesia angka kejadian sebesar 12,7% dan 40.000 terjadi kasus kanker serviks setiap tahunnya. Berbagai pengobatan telah dikembangkan untuk mengatasi beragam jenis kanker terutama pada kanker serviks. Secara ilmiah, banyak penelitian yang telah dilakukan pada beberapa tanaman. Penelusuran literatur ini bertujuan untuk mengetahui tanaman apa saja yang memiliki potensi sebagai antikanker serviks, bagaimana mekanisme aksi tanaman tersebut dalam melawan kanker serviks dan mengetahui nilai uji sitotoksik antikanker serviks dengan menggunakan metode MTT assay. Penelitian ini menggunakan metode SLR (*Systematic Literature Review*). Pencarian artikel di penelitian ini menggunakan database PubMed dan Google Scholar. Hasil analisis menunjukkan bahwa terdapat tanaman yang berpotensi terhadap antikanker serviks adalah jabon putih dengan nilai IC_{50} 3 $\mu\text{g/mL}$, jeruk pamelorange dengan nilai IC_{50} 10,67 $\mu\text{g/mL}$ dan cengkeh dengan nilai IC_{50} 24,51 $\mu\text{g/mL}$ serta memiliki golongan senyawa diantaranya flavonoid, karetonoid seperti likopen dan fenolik seperti eugenol.

Kata Kunci: *Antikanker, Kanker serviks, Sitotoksik, IC_{50} , Sel HeLa.*

A. Pendahuluan

Kanker merupakan penyakit yang ditandai dengan pertumbuhan sel yang tidak terkendali sehingga dapat merusak sel-sel jaringan di sekitarnya, kanker tergolong penyakit ganas karena pertumbuhannya yang tidak terkendali yang dapat berujung pada kematian. Kanker dapat terjadi ketika sel-sel normal berganti dan berkembang sangat cepat sehingga tidak dapat dikendalikan oleh tubuh (Junaidi, 2007). Kanker secara biologis dapat disebabkan oleh suatu kegagalan pada proses apoptosis yang menyebabkan sel kanker tersebut mampu bertahan hidup secara otonom di dalam tubuh (Budhy, 2019).

Kanker tetap menjadi masalah kesehatan yang sangat penting hingga saat ini, diantaranya adalah kanker serviks yang berada di peringkat teratas di negara berkembang, posisi ke-10 di negara maju dan peringkat ke-5 secara global. Berdasarkan laporan patologi anatomi tahun 2010 kanker serviks menempati posisi kedua dalam daftar 10 kanker yang paling umum di Indonesia dengan tingkat kejadian sebesar 12,7%. Menurut perkiraan dari Departemen Kesehatan RI, terdapat sekitar 90-100 kasus baru kanker serviks per 100.000 wanita dan setiap tahun terjadi sekitar 40.000 kasus kanker serviks (Kemenkes RI, 2018).

Kanker serviks yaitu penyakit berbahaya yang berasal dari bagian serviks. Serviks terletak di sepertiga bagian bawah uterus, berbentuk silindris, menonjol serta berhubungan dengan vagina melalui ostium uteri eksternum. Penyebab umum kanker serviks diketahui disebabkan oleh virus HPV (Human Papilloma Virus) sub tipe onkogenik, terutama sub tipe 16 dan 18. Faktor risiko terjadinya kanker serviks yaitu sosial ekonomi rendah, penyakit menular seksual, aktivitas seksual pada usia muda, berhubungan seksual dengan *multipartner*, merokok dan gangguan imunitas (Kemenkes RI, 2018).

Beberapa cara yang telah digunakan untuk mengatasi tingginya angka kejadian kanker serviks antara lain dengan kemoterapi, pembedahan, terapi radiasi yang bertujuan untuk menghancurkan sel kanker tanpa merusak sel yang normal (Huang et al., 2017). Secara umum, sebagian besar obat kemoterapi bekerja dengan cara menghalangi pembelahan sel yang cepat, terutama di sumsum tulang, lapisan usus, dan folikel rambut. Akibatnya, efek samping yang terkait dengan penggunaan agen kemoterapi mencakup *mucositis*, mual, muntah, diare, kelelahan, infertilitas, dan kerontokan rambut. (Amjad et al., 2023).

Pengobatan kanker seringkali menghadirkan sejumlah masalah kesehatan karena menyebabkan gejala efek samping yang tidak menyenangkan selama proses terapi pengobatan (Johnsson et al., 2019). Oleh karena itu, perlu dilakukan pencarian antikanker yang berasal dari bahan alam dengan harapan efektif dalam menghambat atau membunuh proliferasi sel kanker tanpa mengganggu atau merusak sel normal (Zafrial & Amalia, 2018). Pengobatan alternatif kanker serviks dapat dilakukan dengan memanfaatkan ekstrak dari tanaman Indonesia yang diduga berkhasiat sebagai antikanker yang diujikan pada sel HeLa dengan parameter IC₅₀ salah satunya adalah ekstrak buah jeruk pamel (*Citrus maxima* (Burm.) Merr.).

Berdasarkan penelusuran pustaka, ditemukan bahwa ekstrak dari buah jeruk pamel (*Citrus maxima* (Burm.) Merr.) mempunyai aktivitas sebagai antikanker serviks dengan menggunakan pelarut etanol dan pengujian antikanker menggunakan uji viabilitas MTT mendapatkan hasil IC₅₀ sebesar 10,67 µg/ml (Maritha & Handoko, 2021). Berdasarkan NCI (*National Cancer Institute*) guideline: aktif (IC₅₀ < 20 µg/ml) ekstrak buah jeruk pamel (*Citrus maxima* (Burm.) Merr.) berpotensi sebagai antikanker.

Berdasarkan latar belakang di atas, rumusan masalah pada penelitian ini yaitu apa saja jenis tanaman yang memiliki potensi aktivitas antikanker serviks, bagaimana mekanisme aksi tanaman tersebut dalam melawan kanker serviks serta berapa nilai uji sitotoksik antikanker dengan menggunakan metode MTT assay [3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide].

Tujuan dari penelitian ini berdasarkan rumusan masalah adalah mengidentifikasi dan menganalisa tanaman yang memiliki potensi sebagai antikanker serviks, memahami mekanisme aksi tanaman tersebut dalam melawan kanker serviks serta mengetahui nilai dari uji sitotoksik antikanker dengan menggunakan metode MTT assay [3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide].

Manfaat penelitian ini diharapkan dapat memberikan pemahaman yang dalam kepada pembaca tentang potensi aktivitas tanaman terhadap antikanker serviks yang telah diteliti, yang

menjadi landasan untuk penelitian lebih lanjut di bidang kesehatan dalam pengembangan obat kanker berbasis bahan alam.

B. Metode

Metode penelitian ini berupa *Systematic Literature Review* (SLR) dengan melakukan penelusuran pustaka untuk mengambil data dari hasil penelitian tersebut, kemudian mengidentifikasi, menganalisis dan mengevaluasi dari sumber data jurnal ilmiah nasional maupun internasional. Pada proses pencarian artikel ini dengan menelusuri beberapa jurnal yaitu *Google Scholar* dan *PubMed*. Artikel yang dipublikasikan dalam bahasa Indonesia maupun bahasa Inggris dengan menggunakan kata kunci “Kanker Serviks”, “Antikanker”, “IC₅₀”, “sel HeLa”, “Sitotoksik”, “*anticancer*”, “*cervical cancer*”, “*cytotoxic*”, “*HeLa cell*”. Kemudian artikel yang digunakan melakukan penyaringan dengan kriteria inklusi dan eksklusi yang sudah ditentukan.

C. Hasil Penelitian dan Pembahasan

Penelusuran menghasilkan 9 artikel terpilih yang membahas tentang tanaman herbal sebagai agen antikanker atau memiliki aktivitas sitotoksik antikanker serviks. Penelitian tentang tanaman herbal telah banyak dilakukan. Beberapa tanaman herbal memiliki senyawa aktif sebagai antikanker. Berdasarkan artikel terpilih diperoleh hasil telaah seperti ditunjukkan pada tabel 1 sebagai berikut:

Tabel 1. Pengaruh tanaman terhadap sitotoksik sel kanker serviks dengan menggunakan metode MTT assay

No	Tanaman	Sumber Bahan	Bagian Tanaman	Metode Ekstraksi dan Pelarut	Hasil Uji (IC ₅₀)	Golongan Senyawa	Senyawa	Pustaka
1	Jeruk pangelo (<i>Citrus maxima</i>)	Kec. Sukomoro, Kab. Magetan, Jawa Timur	Buah	Maserasi dengan pelarut etanol 96%	10,67 μg/mL	Karotenoid	Likopen	(Maritha & Handoko, 2021) (Rao & Agarwal, 2000).
2	Sirsak (<i>Annona muricata</i> L.)	Kec. Plaosan, Kab. Magetan	Daun	Maserasi dengan pelarut etanol 96%	337 μg/mL	Asetogenin	-	(Maritha et al., 2019), (Zulen et al., 2023)
	Sirsak (<i>Annona muricata</i> L.)	Padang, Sumatera	Daun	Maserasi dengan pelarut etanol 96%	112,2 μg/ml	Asetogenin	-	(Alali et al., 1999)
3	Benalu cengkeh (<i>Dendrophthoe pentandra</i> L.)	Tawangmangun, Karanganyar	Daun	Maserasi dengan pelarut etanol 70%	43,90 μg/mL	Flavonoid	Kuersetin	(Susilowati et al., 2022) (Lamson & Brignall, 2000)
4	Jabon putih (<i>Anthocephalus cadamba</i> Miq.)	Bogor	Kulit batang	Soxhlet dengan pelarut metanol	3 μg/mL	Flavonoid	-	(Sari et al., 2014) (Middleton et al., 2000)

No	Tanaman	Sumber Bahan	Bagian Tanaman	Metode Ekstraksi dan Pelarut	Hasil Uji (IC ₅₀)	Golongan Senyawa	Senyawa	Pustaka
5	Gambir (<i>Uncaria gambir</i> Roxb)	Pesisir Selatan, Sumatera Barat	Daun	Maserasi dengan pelarut etil asetat	58,9 µg/mL	Flavonoid	Katekin	(Bakhtra et al., 2023) (Katja et al., 2021)
6	Parijoto (<i>Medinilla speciosa</i>)	Muria Kabupaten Kudus	Buah	Fraksinasi cair-cair dengan pelarut n-heksan, etil asetat, metanol	etil asetat = 92,66 µg/mL.	Alkaloid	-	(Melinda et al., 2021)
7	Cengkeh (<i>Syzygium aromatic m</i>)	Pasar Raya Padang, Sumatera Barat	bunga	Fraksinasi Cair-Cair dengan pelarut etil asetat	24,51 µg/mL	fenolik	eugenol	(Pratama et al., 2024) (Maahury et al., 2022)
8	Binahong (<i>Androdera cordifolia</i> (Tenore) Steen.)	Yogyakarta	Daun	Maserasi menggunakan pelarut eter,	85,52 µg/mL	flavonoid	-	(Rahardhian & Utami, 2016) (Middleton et al., 2000)
9	Salung (<i>Psychotria viridiflora</i>) Reinw. ex. Blum	Palembang, Sumatera	Daun	Fraksinasi cair-cair dengan pelarut n-heksan, etil asetat, metanol, air	etil asetat= 116,8 µg/mL	Flavonoid, Alkaloid	-	(Arlina, 2018) (Middleton et al., 2000)

Berdasarkan hasil penelusuran artikel yang diperoleh terdapat beberapa tanaman yang telah teruji memiliki aktivitas sitotoksik antikanker serviks. Bagian tanaman yang memiliki aktivitas sitotoksik antikanker serviks diantaranya buah jeruk pamel, daun sirsak, daun benalu cengkeh, kulit batang jabon putih, daun gambir, buah parijoto, bunga cengkeh, daun binahong, dan daun afrika. Pada pengujian aktivitas antikanker menggunakan uji sitotoksik dengan metode MTT assay. Menurut Arifianti *et al* (2014) pengujian pada aktivitas sitotoksik suatu senyawa atau sampel biasanya menggunakan parameter IC₅₀ yaitu tingkat konsentrasi yang dapat menghambat pertumbuhan sel kanker sebanyak 50%, Semakin kecil nilai IC₅₀ maka aktivitas sitotoksiknya semakin besar.

Aktivitas tanaman sebagai antikanker serviks menggunakan metode MTT assay

Potensi suatu senyawa yang bersifat sitotoksik diuji menggunakan MTT assay. Metode MTT assay merupakan metode kolorimetrik yang didasarkan pada perubahan garam tetrazolium [*3-(4,5-dimetiltiazol-2-yl)-2,5-difeniltetrazolium bromide*] (MTT) menjadi formazan dalam mitokondria yang aktif pada sel hidup, MTT akan dipecah menjadi formazan yang berwarna ungu (Doyle, 2000). MTT assay merupakan metode yang penggunaannya sudah banyak diaplikasikan dalam berbagai bidang. Metode MTT relatif cepat, sensitif, akurat, digunakan untuk menganalisis banyak sampel, dan hasilnya dapat digunakan untuk memperkirakan sifat sitotoksik dari suatu zat.

Hasil dari pengujian MTT assay ditunjukkan dengan nilai IC₅₀ yang menunjukkan bahwa

ekstrak dari tanaman tertentu berpotensi memiliki aktivitas sebagai antikanker serviks. Nilai IC_{50} menunjukkan konsentrasi yang dapat menghambat pertumbuhan sel hingga 50% dan menandakan potensi toksik dari suatu senyawa terhadap sel. Nilai IC_{50} menunjukkan nilai konsentrasi yang menghasilkan hambatan proliferasi sel sebesar 50% dan menunjukkan potensi toksisitas suatu senyawa terhadap sel. Aktivitas sitotoksik yang sangat kuat didefinisikan dengan nilai $IC_{50} < 10 \mu\text{g/mL}$, aktivitas sitotoksik kuat dengan nilai $IC_{50} > 10\text{-}100 \mu\text{g/mL}$, aktivitas sitotoksik cukup kuat (moderat aktif) jika nilai IC_{50} 100-500 $\mu\text{g/mL}$ (Weerapreeyakul et al., 2012).

Pada penelitian (Maritha & Handoko, 2021) melakukan pengujian sitotoksik ekstrak buah jeruk pameo terhadap kanker serviks (Sel Hela). Ekstraksi buah jeruk pameo dilakukan dengan metode maserasi menggunakan pelarut etanol 96%. Diperoleh nilai IC_{50} ekstrak buah jeruk pameo 10,67 $\mu\text{g/mL}$. Hal ini menunjukkan bahwa ekstrak etanol buah jeruk pameo memiliki aktivitas sitotoksik yang sangat kuat terhadap sel kanker serviks.

Penelitian menurut (Maritha et al., 2019) dan (Zulen et al., 2023) melakukan pengujian sitotoksik ekstrak daun sirsak menggunakan metode maserasi dengan pelarut etanol 96%. Diperoleh hasil ekstrak daun sirsak dengan sumber bahan dari Kecamatan Plaosan, Kabupaten Magetan memiliki efek sitotoksik dengan nilai IC_{50} 337 $\mu\text{g/mL}$ dan ekstrak etanol daun sirsak dengan sumber bahan dari Padang, Sumatra memiliki efek sitotoksik dengan nilai IC_{50} 112,2 $\mu\text{g/mL}$.

Kemudian, dalam penelitian (Susilowati et al., 2022) dilakukan pengujian sitotoksik ekstrak daun benalu cengkeh terhadap kanker serviks (Sel Hela). Ekstrak daun benalu cengkeh dibuat dengan menggunakan metode maserasi dengan pelarut etanol 70%. Diperoleh nilai IC_{50} ekstrak daun benalu cengkeh 43,90 $\mu\text{g/mL}$.

Selanjutnya, dalam penelitian (Sari et al., 2014) dilakukan pengujian sitotoksik ekstrak kulit batang jabon putih terhadap kanker serviks (Sel Hela). Ekstrak kulit batang jabon putih dibuat dengan menggunakan metode soxhlet dengan pelarut metanol. Diperoleh nilai IC_{50} ekstrak kulit batang jabon putih 3 $\mu\text{g/mL}$.

Kemudian, dalam penelitian (Bakhtira et al., 2023) dilakukan pengujian sitotoksik ekstrak daun gambir terhadap kanker serviks (Sel Hela). Ekstrak daun gambir dibuat dengan menggunakan metode maserasi dengan pelarut etil asetat. Diperoleh nilai IC_{50} ekstrak daun gambir 58,9 $\mu\text{g/mL}$.

penelitian (Melinda et al., 2021) dilakukan pengujian sitotoksik fraksi buah parijoto terhadap kanker serviks (Sel Hela). Fraksi buah parijoto dibuat dengan menggunakan metode fraksinasi cair-cair dengan pelarut n-heksana, etil asetat dan metanol. Diperoleh nilai IC_{50} fraksi buah parijoto berturut-turut yaitu 216 $\mu\text{g/mL}$, 95,48 $\mu\text{g/mL}$, dan 271,84 $\mu\text{g/mL}$. Dimana fraksi buah parijoto yang memiliki efek sitotoksik baik diantara pelarut n-heksana, etil asetat dan metanol yaitu pelarut etil asetat mempunyai nilai IC_{50} 95,48 $\mu\text{g/mL}$.

Lalu, penelitian (Pratama et al., 2024) melakukan pengujian sitotoksik fraksi bunga cengkeh terhadap kanker serviks (Sel Hela). Fraksi bunga cengkeh dibuat dengan menggunakan metode fraksinasi cair-cair dengan pelarut etil asetat. Diperoleh nilai IC_{50} fraksi bunga cengkeh yaitu 24,51 $\mu\text{g/mL}$.

Kemudian pada penelitian (Rahardhian & Utami, 2016) dilakukan uji sitotoksik ekstrak daun binahong terhadap kanker serviks (Sel Hela). Ekstrak daun binahong dibuat dengan menggunakan metode maserasi dengan pelarut eter. Diperoleh nilai IC_{50} ekstrak daun binahong 85,52 $\mu\text{g/mL}$.

Pada penelitian (Arlina, 2018) dilakukan uji sitotoksik fraksi daun salung (*psychotria viridiflora*) Reinw. ex. Blum. fraksi daun salung dibuat dengan metode fraksinasi cair-cair dengan pelarut n-heksan, etil asetat, metanol, air. Diperoleh nilai IC_{50} fraksi daun salung yang paling baik yaitu dengan fraksi etil asetat sebesar 116,8 $\mu\text{g/mL}$.

Mekanisme senyawa yang berpotensi sebagai antikanker servik

Mekanisme tanaman yang berpotensi sebagai antikanker serviks dapat melalui beberapa jalur, seperti menekan proliferasi (multiplikasi) sel, eliminasi radikal bebas, menghambat produksi ATP di dalam mitokondria sel kanker, menghambat sintesis DNA dan memicu fragmentasi DNA, meningkatkan caspase dan memicu penghentian pembelahan sel dengan mengubah ekspresi protein yang mengatur siklus sel kanker, Penghambatan pada enzim topoisomerase II yang menyebabkan p53 berfungsi kembali sebagai gen penekan tumor, merusak membran sel kanker serta menginduksi apoptosis.

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan oleh Maritha & Handoko (2021) buah jeruk pameo mengandung senyawa likopen. Likopen berkemampuan sebagai zat antikanker melalui

mekanisme penghambatan proliferasi atau pembelahan sel. Pada pasien yang menderita kanker serviks, sel-sel mengalami pertumbuhan yang sangat cepat. Selain itu, likopen juga bisa memperlambat atau bahkan mencegah oksidasi molekul lain serta menghapus radikal bebas di dalam tubuh yang dapat menyebabkan kerusakan pada sel.

Radikal bebas dapat terikat pada DNA, protein, dan lemak, yang bisa merusak fungsi fisiologisnya, sehingga berpotensi memicu perkembangan kanker serviks. Likopen adalah penghilang radikal bebas yang sangat ampuh. Likopen adalah zat yang bersifat selektif, yang hanya menghapus sel kanker serviks tanpa merusak sel-sel yang normal. Hal ini menjadi salah satu alasan mengapa likopen yang terkandung dalam ekstrak jeruk pamelon digunakan sebagai agen untuk melawan kanker serviks. Publikasi yang disampaikan oleh (Rao & Agarwal, 2000), menyatakan bahwa senyawa likopen dapat menurunkan kemungkinan terkena kanker melalui cara bertindak sebagai antioksidan yang efisien.

Likopen berfungsi dengan sedikitnya mengurangi kerusakan pada sel-sel yang tidak normal seperti sel kanker serviks. Selain itu, likopen juga berkemampuan untuk meningkatkan interaksi antar sel yang dapat memperbaiki keseimbangan hormon dalam sel kanker, sehingga dapat mengurangi kemungkinan terjadinya kanker serviks. Hal ini mengindikasikan bahwa zat likopen memiliki kemampuan untuk dijadikan sebagai senyawa pendukung dalam pencegahan kanker.

Kemudian, berdasarkan penelitian yang telah dilakukan oleh (Maritha et al., 2019), Z(Zulen et al., 2023) dan (Alali et al., 1999) senyawa yang memiliki peran krusial dalam mencegah sel kanker serviks adalah asetogenin. Asetogenin bekerja dengan cara menghambat dan membunuh sel kanker secara selektif, karena mampu mengenali dan membedakan antara sel biasa dan sel kanker. Asetogenin menargetkan sel dengan cara yang spesifik, artinya hanya sel yang dikenali sebagai kanker yang akan diserang, sementara sel biasa tidak akan terpengaruh.

Proses ini sangat berbeda dari obat kemoterapi yang menyerang sel kanker bersamaan dengan sel biasa. Akibatnya, sel biasa juga bisa mengalami kerusakan dan kematian, yang mengakibatkan munculnya berbagai efek samping. Mekanisme asetogenin dalam membedakan sel kanker dari sel normal didasarkan pada kebutuhan ATP (*Adenosine Trifosfate*). Karena sel kanker tumbuh, berkembang, dan membelah diri dengan kecepatan serta aktifitas yang lebih tinggi daripada sel-sel normal, sel kanker memerlukan lebih banyak energi berupa ATP.

Asetogenin menunjukkan bahwa sel-sel kanker membutuhkan ATP dalam jumlah yang lebih besar. Selanjutnya, asetogenin memasuki sel kanker dan menempel pada membran dalam mitokondria, yaitu organel dalam sel yang berperan sebagai pusat produksi energi ATP. Selanjutnya, asetogenin menghambat proses produksi ATP di mitokondria sel kanker. Akibatnya, sumber energi bagi sel kanker akan terhenti, yang menyebabkan sel kanker melemah dan akhirnya mati.

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan oleh (Susilowati et al., 2022) ekstrak etanol benalu cengkeh mengandung senyawa kuersetin, (Lamson & Brignall, 2000) menyatakan senyawa kuersetin diduga memiliki aktivitas sitotoksik terhadap sel HeLa yang terjadi melalui jalur siklus sel maupun apoptosis.

Diketahui kuersetin memiliki kemampuan bereaksi sebagai antikanker dalam pengaturan siklus sel, berinteraksi dengan reseptor estrogen (ER) tipe II, serta menghambat enzim tirosin kinase. Kuersetin juga memiliki peran dalam menurunkan ekspresi varian dari protein p53. Dalam kondisi normal, protein ini berperan penting dalam mengatur siklus sel, dengan mendorong sel untuk berhenti dan mengalami apoptosis. Namun, saat terjadi mutasi, protein ini berfungsi sebagai tanda adanya kelainan, yaitu mendorong sel untuk masuk ke fase G2-M (fase pembelahan sel), dan jika sel bertahan dalam fase ini, maka dapat terjadi pertumbuhan yang tidak terkendali.

Sel HeLa memiliki gen p53 dan p105Rb yang berasal dari tipe normal, serta memiliki onkogen, yaitu protein E6 dan E7. Pertumbuhan berlebihan pada sel HeLa disebabkan oleh interaksi antara protein E6 dengan gen p53, yang mempercepat penguraian p53 dan meningkatkan aktivitas enzim telomerase. Protein E7 berfungsi untuk meningkatkan aktivitas pertumbuhan sel melalui proses hiperfosforilasi p105Rb (DeFilippis et al., 2003).

(Middleton et al., 2000) menyatakan flavonoid adalah senyawa yang mampu menghambat proses pembelahan dan memicu apoptosis pada sel kanker. Mekanisme penekanan proliferasi sel kanker oleh flavonoid adalah dengan menghambat sintesis DNA dan menyebabkan fragmentasi DNA. Flavonoid berfungsi menghambat pertumbuhan tumor atau kanker, salah satunya dengan menginhibisi aktivitas protein kinase, sehingga menghambat jalur transduksi sinyal dari membran

menuju inti sel.

Flavonoid juga berperan dalam menurunkan ketahanan tumor terhadap obat kemoterapi. Menurut (Aggarwal & Shishodia, 2006) kemampuan senyawa kimia dalam ekstrak untuk menghalangi perkembangan sel kanker berlangsung melalui mekanisme yang menargetkan enzim-enzim penyebab kanker yang hanya terdapat dalam sel kanker dan tidak ada dalam sel normal. Contoh enzim tersebut adalah COX-2 yang berfungsi dalam metastasis (pembelahan sel yang tidak normal), IGF yang menyebabkan pertumbuhan sel yang tidak wajar dan Bcl2 yang menghalangi proses apoptosis (kematian sel yang seharusnya sudah terprogram).

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan oleh (Bakhtra et al., 2023) katekin yang diisolasi dari gambir mampu menginduksi apoptosis dalam sel kultur HeLa juga mampu menginduksi terjadinya kematian sel. Katekin merupakan senyawa polifenol golongan flavonoid yang merupakan metabolit sekunder dan banyak ditemukan di tumbuhan, salah satunya gambir. Berdasarkan penelitian, katekin memiliki fungsi sebagai antioksidan yang sangat kuat juga berperan dalam menginduksi kematian sel (apoptosis) dengan cara meningkatkan enzim caspase. Katekin juga mendorong penghentian pertumbuhan sel dengan cara mengubah ekspresi protein pengatur siklus sel, sehingga mampu menghentikan proliferasi sel kanker (Katja et al., 2021).

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan oleh (Melinda et al., 2021) senyawa yang berperan penting dalam mencegah sel kanker serviks adalah alkaloid. Alkaloid menunjukkan potensi sitotoksik dengan cara menghambat enzim topoisomerase II yang mengaktifkan p53 sebagai gen supresor tumor dan memicu kematian sel kanker. Peran lain alkaloid adalah mengikat tubulin (protein pembentuk mikrotubulus) yang dapat menghambat polimerase protein dan mengganggu proliferasi sel.

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan oleh (Pratama et al., 2024) senyawa yang memiliki peran penting dalam mencegah sel kanker serviks adalah eugenol. Menurut (Maahury et al., 2022) eugenol bekerja dengan merusak membran sel tumor dan memicu kematian sel (apoptosis) akibat sifat sitotoksiknya. Di samping itu, eugenol dapat berikatan dengan reseptor pada sel kanker HeLa, lalu menghambat proliferasi (pertumbuhan) serta migrasi sel.

D. Kesimpulan

Tanaman yang berpotensi sebagai antikanker serviks adalah jabon putih, jeruk pamel, cengkeh, benalu cengkeh, gambir, binahong, parijoto, sirsak dan salung.

Mekanisme aksi dari tanaman-tanaman tersebut dalam melawan kanker serviks meliputi menekan proliferasi (multiplikasi) sel, eliminasi radikal bebas, menghambat produksi ATP di dalam mitokondria sel kanker, menghambat sintesis DNA dan memicu fragmentasi DNA, meningkatkan caspase dan mendorong penghentian pertumbuhan sel dengan mengubah ekspresi protein pengatur siklus sel kanker, Penghambatan enzim topoisomerase II yang mengakibatkan p53 sebagai gen supresor tumor aktif kembali dan merusak membran sel kanker serta menginduksi kematian sel (apoptosis).

Hasil uji sitotoksitas dengan metode MTT *assay* menunjukkan bahwa aktivitas sitotoksik yang sangat kuat ($< 10 \mu\text{g/mL}$) yaitu ekstrak kulit batang jabon putih dengan nilai IC_{50} $3 \mu\text{g/mL}$, kemudian aktivitas sitotoksik yang kuat ($10\text{-}100 \mu\text{g/mL}$) terdapat pada ekstrak buah jeruk pamel, bunga cengkeh, daun benalu cengkeh, daun gambir, daun binahong, buah parijoto dengan nilai IC_{50} berturut-turut $10,67 \mu\text{g/mL}$, $24,51 \mu\text{g/mL}$, $43,90 \mu\text{g/mL}$, $58,9 \mu\text{g/mL}$, $85,52 \mu\text{g/mL}$, $92,66 \mu\text{g/mL}$, selain itu aktivitas sitotoksik yang cukup kuat ($100\text{-}500 \mu\text{g/mL}$) terdapat pada ekstrak daun sirsak, daun salung dan daun sirsak berturut-turut $112,2 \mu\text{g/mL}$, $116,8 \mu\text{g/mL}$, $337 \mu\text{g/mL}$ namun tetap menjanjikan untuk dikembangkan lebih lanjut sebagai kandidat antikanker.

Ucapan Terimakasih

Penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada dosen pembimbing utama Ibu apt. Vinda Maharani Patricia, M.Si dan dosen pembimbing serta Bapak apt. Indra Topik Maulana, M.Si yang telah membantu dan membimbing penulis dalam menyelesaikan penelitian ini.

Daftar Pustaka

- Aggarwal, B. B., & Shishodia, S. (2006). Molecular targets of dietary agents for prevention and therapy of cancer. *Biochemical Pharmacology*, 71(10), 1397–1421. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2006.02.009>
- Alali, F. Q., Liu, X. X., & McLaughlin, J. L. (1999). Annonaceous acetogenins: Recent progress. *Journal of Natural Products*, 62(3), 504–540. <https://doi.org/10.1021/np980406d>
- Amjad, M. T., Chidharla, A., & Kasi, A. (2023). *Cancer Chemotherapy*. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
- Aptika Oktaviana Trisna Dewi. (2025). Uji Aktivitas Antioksidan dan Penetapan Kadar Kafein pada Seduhan Teh Hijau dengan Variasi Waktu Seduh. *Jurnal Ilmiah Farmasi Farmasyifa*, 8(1), 12–19. <https://doi.org/10.29313/jiff.v8i1.3962>
- Arlina. (2018). Uji Efek Ekstrak dan Fraksinasi daun Salung (*Psychotria Viridiflora* Reinw. Ex. Blume) pada Sel Kanker Serviks Hela. *JPP (Jurnal Kesehatan Poltekkes Palembang)*, 13(1), 9–20. <https://doi.org/10.36086/jpp.v13i1.81>
- Bakhtra, D. D. A., Uyun, H. S. K., Eriadi, A., Fajrina, A., Wiliantari, S., Pranciska, W., & Wandani, J. D. (2023). Pengaruh Pemberian Katekin Terhadap Kultur Sel Kanker Serviks. *Jurnal Farmasi Higea*, 15(2), 163–170.
- Budhy, T. I. (2019). *Mengapa terjadi Kanker (Kedua)*. Airlangga University Press.
- DeFilippis, R. A., Goodwin, E. C., Wu, L., & DiMaio, D. (2003). Endogenous Human Papillomavirus E6 and E7 Proteins Differentially Regulate Proliferation, Senescence, and Apoptosis in HeLa Cervical Carcinoma Cells. *Journal of Virology*, 77(2), 1551–1563. <https://doi.org/10.1128/jvi.77.2.1551-1563.2003>
- Doyle. (2000). *Cell and Tissue Culture for Medical Research*. John Willey and Sons Ltd.
- Gandana, M. V., Lestari, F., & Tri Laksono, B. (2025). The Immunostimulant Effect of Raspberry (*Rubus idaeus*) Fruit Ethanol Extract Through Carbon Clearance Index and Organ Index. *Jurnal Ilmiah Farmasi Farmasyifa*, 8(1), 20–29. <https://doi.org/10.29313/jiff.v8i1.4820>
- Huang, C. Y., Ju, D. T., Chang, C. F., Muralidhar Reddy, P., & Velmurugan, B. K. (2017). A review on the effects of current chemotherapy drugs and natural agents in treating non-small cell lung cancer. *BioMedicine (France)*, 7(4), 12–23. <https://doi.org/10.1051/bmdcn/2017070423>
- Johnsson, A., Demmelmaier, I., Sjövall, K., Wagner, P., Olsson, H., & Tornberg, Å. B. (2019). A single exercise session improves side-effects of chemotherapy in women with breast cancer: an observational study. *BMC Cancer*, 19(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-6310-0>
- Junaidi, I. (2007). *Kanker ; Pengenalan, Pencegahan dan Pengobatannya*. PT. Bhuana Ilmu Populer.
- Katja, D. G., Mantiri, S. A., Runtuwene, M. R. J., Supratman, U., & Hilmayanti, E. (2021). Senyawa Katekin (Flavonoid) dari Kulit Batang *Chisocheton balancae* C.DC (Meliaceae). *Jurnal Ilmiah Sains*, 21(2), 161. <https://doi.org/10.35799/jis.v21i2.35777>

- Kemenkes RI. (2018). *Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Kanker Serviks*. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Lamson, D. W., & Brignall, M. S. (2000). Antioxidants and cancer III: Quercetin. *Alternative Medicine Review*, 5(3), 196–208.
- Maahury, M. F., Martoprawiro, M. A., & Allo, V. L. (2022). Struktur Molekul dan Sifat Elektronik Eugenol dan Turunannya menggunakan DFT Molecular Structure and Electronic Properties of Eugenol and Its Analogues Using DFT. *Jurnal Kimia Mulawarman*, 19, 58–62.
- Maritha, V., Eko Handoko, D., Tinggi Ilmu Kesehatan Bhakti Husada Mulia Madiun, S., & Tinggi Ilmu Kesehatan Kendal, S. (2019). Jurnal Farmasi Sains dan Praktis Aktivitas Sitotoksik Ekstrak Daun sirsak (*Annona mucirata* L.) Terhadap Sel Kanker Serviks. *Jfsp*, 5(1), 2579–4558.
- Maritha, V., & Handoko, D. E. (2021). Aktifitas Sitotoksik Ekstrak Buah Jeruk Pamelos (Citrus Maxima) Terhadap Sel Kanker Serviks. *Parapemikir: Jurnal Ilmiah Farmasi*, 10(2), 107. <https://doi.org/10.30591/pjif.v10i2.2245>
- Melinda, S., Annisaa', E., & Sasikirana, W. (2021). Potensi Sitotoksik Ekstrak Buah Parijoto (*Medinilla speciosa*) Terpurifikasi pada Sel Kanker Serviks HeLa. *Generics: Journal of Research in Pharmacy*, 1(2), 44–52. <https://doi.org/10.14710/genres.v1i2.11100>
- Middleton, E., Kandaswami, C., & Theoharides, T. C. (2000). The effects of plant flavonoids on mammalian cells: Implications for inflammation, heart disease, and cancer. *Pharmacological Reviews*, 52(4), 673–751. [https://doi.org/10.1016/s0031-6997\(24\)01472-8](https://doi.org/10.1016/s0031-6997(24)01472-8)
- Nur, S., Putra, P., Garna, H., & Rizki Akbar, M. (n.d.). *Hubungan Indeks Massa Tubuh, Kualitas Tidur, dan Tekanan Darah dengan Tingkat Stres Karyawan Pabrik PT Primastra Sandang Lestari Bandung Tahun 2022*. <https://journals.sangkuriangpublisher.com/pharmacomedic>
- Pratama, F. R., Sari, A. P., Susanti, A., Syakira, H., Salsabila, A., & Arisanty, D. (2024). *Potential Eugenol Ethyl Acetate Fractions of Clove Flowers Against Proliferation of Cervical Cancer (HeLa Cell Line)*. 13(1), 14–21.
- Rahardhian, M. R. R., & Utami, D. (2016). Uji Sitotoksik Dan Antiproliferasi Ekstrak Eter Daun Binahong (*Androdera Cordifolia* (Tenore) Steen.) Terhadap Sel Hela. *Media Farmasi Indonesia*, 13(1), 1284–1292.
- Rao, A. V., & Agarwal, S. (2000). Role of Antioxidant Lycopene in Cancer and Heart Disease. *Journal of the American College of Nutrition*, 19(5), 563–569. <https://doi.org/10.1080/07315724.2000.10718953>
- Sari, R. K., Armilasari, D., Nawawi, D. S., Darmawan, W., & Metode, B. (2014). *Aktivitas Antiproliferasi Ekstrak Jabon Putih (Anthocephalus cadamba Miq.) terhadap Sel Kanker Payudara dan Serviks*. 91–100.
- Susilowati, S., Anggraini, T. D., & Kotimah, N. (2022). Sitotoksitas dan Selektivitas In Vitro Daun Benalu Cengkeh (*Dendrophthoe pentandra* L. Miq) terhadap Sel Kanker Serviks HeLa. *Jurnal Pharmascience*, 9(2), 258. <https://doi.org/10.20527/jps.v9i2.13514>

- Weerapreeyakul, N., Nonpunya, A., Barusrux, S., Thitimetharoch, T., & Sripanidkulchai, B. (2012). Evaluation of the anticancer potential of six herbs against a hepatoma cell line. *Chinese Medicine (United Kingdom)*, 7, 1–7. <https://doi.org/10.1186/1749-8546-7-15>
- Zafrial, R. M., & Amalia, R. (2018). Artikel Tinjauan : Anti Kanker Dari Tanaman Herbal. *Farmaka*, 16(1), 15–23.
- Zulen, I. A., Arisanty, D., & Rahmatini, R. (2023). Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Sirsak (*Annona muricata* Linn.) terhadap Viabilitas HeLa Cell Line. *Jurnal Ilmu Kesehatan Indonesia*, 3(4), 283–288. <https://doi.org/10.25077/jikesi.v4i4.831>