

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

A. Tanaman Binahong (*Anredera cordifolia* (Ten.) Steenis)

1. Sistematika tanaman

Klasifikasi dari tanaman binahong adalah sebagai berikut :

- Kingdom : Plantae (tumbuhan)
- Subkingdom : Tracheobionta
- Superdivisio : Spermetophyta
- Divisio : Magnoliophyta
- Kelas : Magnoliopsida
- Subkelas : Hammelidae
- Ordo : Caryophyllales
- Familia : Basellaceae
- Genus : *Anredera*
- Spesies : *Anredera cordifolia* (Ten.) Steenis (Mus 2008).



Gambar 1. Daun binahong (Dokumentasi pribadi 2019).

2. Nama daerah

Tanaman binahong dikenal memiliki beberapa nama daerah di antaranya: bestru, blestru (Jawa); lopang, oyong (Sunda); blustru (Betawi); ketela manis (Melayu); hurun jawa (Palembang); dodahala (Halmahera) (Hariana 2013). Binahong (Indonesia); teng san chi (Cina); heartleaf madeira vine, madeira vine, madeira vine (Inggris) (Mus 2008).

3. Morfologi tanaman

Tanaman binahong berupa tumbuhan menjalar, berumur panjang (*perennial*), bisa mencapai panjang \pm 5 meter, deskripsi akar, batang, daun dan bunga adalah sebagai berikut :

3.1. Akar. Akar tanaman binahong memiliki bentuk rimpang, berdaging lunak dan berwarna coklat kotor (Mus 2008).

3.2. Batang. Batang tanaman binahong berbentuk lunak, silindris, saling membelit, berwarna merah, bagian dalam solid, permukaan halus, kadang berbentuk semacam umbi yang melekat di ketiak daun dengan berbentuk tak beraturan dan bertekstur kasar (Mus 2008).

3.3. Daun. Daun tanaman binahong berbentuk tunggal, bertangkai sangat pendek (*subsessile*), pertulangan menyirip, tersusun berseling, berwarna hijau, bentuk jantung (*cordata*), panjang 5-10 cm, lebar 3-7 cm, helaian daun tipis lemas, ujung runcing, pangkal berlekuk (*emarginatus*), tepi rata, permukaan licin, bisa dimakan (Mus 2008).

3.4. Bunga. Tanaman binahong memiliki bentuk bunga majemuk berbentuk tandan, bertangkai panjang, muncul di ketiak daun, mahkota berwarna krem keputih-putihan berjumlah lima helai tidak berlekatan, panjang helai mahkota 0,5-1 cm, berbau harum. Perbanyakannya umumnya secara generatif (biji), namun lebih sering berkembang atau dikembangbiakkan secara vegetatif melalui akar rimpangnya (Mus 2008).

4. Kandungan kimia

Daun binahong mengandung terpenoid, steroid, glikosida, flavonoid, saponin, dan alkaloid (Leliqia 2017). Daun binahong juga mengandung senyawa antioksidan yang baik yaitu *8-glucopyranosil 1-4, 5, 7 trihydroxyflavon* dengan IC_{50} dari 68,07 μ g/mL.

4.1. Flavonoid. Flavonoid merupakan salah satu golongan fenol terbesar. Golongan flavonoid dapat digambarkan sebagai deretan senyawa C₆-C₃-C₆ artinya kerangka karbonnya terdiri atas dua gugus C₆ (cincin benzen tersubstitusi) disambung oleh rantai *aliofatik* tiga karbon. Flavonoid sering terdapat sebagai glikosida. Golongan terbesar flavonoid berciri mempunyai cincin puran yang

menghubungkan rantai karbon dengan salah satu dari cincin benzen (Robinson 1995).

Aglikon flavonoid adalah polifenol yang mempunyai sifat kimia seperti senyawa fenol yang bersifat agak asam sehingga larut dalam basa. Flavonoid memiliki gugus hidroksil yang cukup larut dalam etanol, aseton, metanol, butanol, dimetil sulfoksida, dimetil formamida, air, dan lain-lain (Harborne 1987). Dari tumbuhan, glikosida dapat ditarik dengan pelarut organik yang bersifat polar (Heinrich *et al.* 2005).

4.2. Terpenoid. Terpenoid adalah kelompok senyawa metabolit sekunder yang terbesar dilihat dari jumlah senyawa maupun variasi kerangka dasar strukturnya. Selain dalam bentuk senyawa bebasnya, terpenoid di alam juga dijumpai dalam bentuk glikosida, glikosil ester, dan iridoid. Terpenoid juga merupakan komponen utama penyusun minyak atsiri. Terpenoid adalah senyawa yang mengandung karbon dan hidrogen, atau karbon, hidrogen dan oksigen yang tidak bersifat aromatis. Terpenoid merupakan senyawa-senyawa yang mudah menguap terdiri dari 10 atom C dan penyusun minyak atsiri (Dewi 2009).

4.3. Steroid. Steroid adalah suatu golongan senyawa triterpenoid yang mengandung siklopentana perhidrofenantren yaitu dari tiga cincin sikloheksana dan sebuah cincin siklopentana. Dahulu sering digunakan sebagai hormon kelamin, asam empedu, dll. Tetapi pada tahun-tahun terakhir ini makin banyak senyawa steroid yang ditemukan dalam jaringan tumbuhan (Harborne 1987; Robinson 1995).

4.4. Saponin. Saponin merupakan senyawa yang tersebar luas dalam tanaman, bersifat mirip sabun dan mudah membentuk busa. Saponin memiliki struktur mirip steroid sehingga penggunaan yang berlebihan dapat menyebabkan gejala-gejala serupa akibat penggunaan steroid yang berlebih, seperti hipertensi dan trombosis (Heinrich *et al.* 2005).

4.5. Alkaloid. Alkaloid merupakan senyawa bersifat basa yang mengandung satu atau lebih atom N, biasanya dalam gabungan sebagai bagian dari sistem siklik. Alkaloid biasanya tanpa warna, kebanyakan berbentuk kristal,

hanya sedikit yang berupa cairan. Senyawa alkaloid dapat dideteksi dengan pereaksi Dragendorf (Harbone 1987).

5. Kegunaan tanaman

Daun binahong memiliki khasiat dapat menyembuhkan berbagai jenis penyakit, di antaranya kerusakan ginjal, diabetes, pembengkakan jantung, muntah darah, tifus, stroke, wasir, reumatik, pemulihan pasca operasi, pemulihan pasca melahirkan, menyembuhkan segala luka dalam dan khitanan, radang usus, melancarkan dan menormalkan peredaran dan tekanan darah, sembelit, sesak napas, sariawan berat, pusing-pusing, sakit perut, menurunkan panas tinggi, menyuburkan kandungan, maag asam urat, keputihan, pembengkakan hati, meningkatkan vitalitas dan daya tahan tubuh, dan juga digunakan sebagai antikanker (Manoi 2009). Berdasarkan data empiris ramuan daun binahong dapat digunakan untuk mengobati kanker, dengan merebus daun binahong sebanyak 30 gram dengan 1 liter air hingga tersisa 600 mL air kemudian diminum 3 kali sehari masing-masing sebanyak 200 mL (Mangan 2009).

6. Perkembangan penelitian daun binahong terkait kanker

Penelitian yang telah dilakukan menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun binahong diketahui mempunyai aktivitas menjanjikan sebagai agen antikanker terhadap sel kanker serviks HeLa dengan IC_{50} 75 $\mu\text{g/mL}$, di mana IC_{50} tersebut dapat memicu apoptosis pada sel HeLa melalui p-53 jalur independen (Yuliani *et al.* 2015). Penelitian ekstrak eter daun binahong juga diketahui memiliki IC_{50} 85,52 $\mu\text{g/mL}$ terhadap sel HeLa dan memiliki efek antiproliferasi yang menunjukkan bahwa ekstrak eter daun binahong juga berpotensi sebagai agen antikanker dari bahan alam (Rahardhian 2018).

B. Simplisia

1. Pengertian simplisia

Simplisia merupakan bahan alamiah yang dipergunakan sebagai obat yang belum mengalami pengolahan apapun juga dan kecuali dikatakan lain, berupa bahan yang telah dikeringkan (Depkes RI 1995). Menurut Materia Medika Indonesia simplisia dibedakan menjadi tiga yaitu simplisia nabati, simplisia

hewani, simplisia pelikan (mineral). Simplisia nabati ialah yang berupa tumbuhan utuh, bagian tumbuhan atau eksudat tumbuhan. Eksudat tumbuhan ialah isi sel yang secara spontan keluar dari tumbuhan atau isi sel yang dengan cara tertentu dipisahkan dari tumbuhan dan belum dalam senyawa kimiawi murni (Depkes RI 1995).

2. Pengumpulan simplisia

Pengumpulan bahan baku merupakan tahapan penting dalam menentukan kualitas bahan baku yang akan digunakan. Faktor yang berperan penting dalam tahap ini adalah waktu panen. Waktu panen simplisia sangat berkaitan dengan senyawa aktif yang terkandung di dalam bagian tanaman yang akan dipanen. Waktu panen yang tepat adalah ketika bagian tanaman yang akan digunakan mengandung senyawa aktif dalam jumlah yang maksimal (Depkes RI 1985).

3. Pengeringan

Tujuan pengeringan simplisia adalah untuk mendapatkan simplisia yang tidak mudah rusak sehingga dapat disimpan dalam waktu yang lebih lama. Penurunan mutu atau kerusakan simplisia dicegah dengan mengurangi kadar air dan menghentikan reaksi enzimatik. Air yang masih tersisa dalam simplisia pada kadar tertentu dapat menjadi media pertumbuhan kapang dan jasad renik lainnya. Simplisia dinilai cukup aman bila mempunyai kadar air kurang dari 10% (Harborne 1987).

4. Penyerbukan

Pembuatan serbuk simplisia merupakan proses awal pembuatan ekstrak. Serbuk simplisia dibuat dari simplisia utuh atau potongan-potongan halus simplisia yang sudah dikeringkan melalui proses pembuatan serbuk dengan suatu alat tanpa menyebabkan kerusakan atau kehilangan kandungan kimia yang dibutuhkan, kemudian diayak hingga diperoleh serbuk dengan derajat kehalusan tertentu. Derajat kehalusan serbuk simplisia terdiri dari serbuk sangat kasar, kasar, agak kasar, halus dan sangat halus (Kemenkes 2011). Penyerbukan dimaksudkan untuk meningkatkan luas permukaan dari bahan, sehingga senyawa kimia dalam tumbuhan dapat ditarik secara optimal (Voigt 1995).

C. Penyarian

1. Penyarian

Penyarian adalah penarikan zat pokok yang diinginkan dari bahan mentah obat dengan menggunakan pelarut yang dipilih, di mana zat yang diinginkan larut. Sistem penyarian yang digunakan dalam ekstraksi harus dipilih berdasarkan kemampuannya dalam melarutkan jumlah yang maksimum dari zat aktif dan seminimum mungkin bagi unsur yang tidak diinginkan (Ansel 1989). Metode penyarian yang akan digunakan tergantung dari wujud dan kandungan bahan yang akan disari. Metode dasar penyarian adalah infundasi, maserasi, perkolasi, dan sokhletasi. Pemilihan metode penyarian disesuaikan dengan kepentingan untuk memperoleh kandungan kimia yang diinginkan (Harborne 1987).

2. Maserasi

Maserasi merupakan cara ekstraksi yang paling sederhana. Proses maserasi dimulai dengan merendam simplisia yang sudah dihaluskan menjadi serbuk dalam larutan penyari sampai meresap dan susunan sel akan melunak sehingga zat-zat yang mudah larut akan terlarut. Larutan zat aktif pada serbuk simplisia terjadi karena cairan penyari menembus dinding sel dan masuk ke rongga sel yang mengandung zat aktif, kemudian terjadi perbedaan konsentrasi antara larutan zat aktif di dalam sel dan di luar sel yang menyebabkan zat aktif terlarut (Ansel 1989).

Maserasi dilakukan dengan cara dimasukkan satu bagian serbuk kering simplisia ke dalam maserator/bejana, ditambahkan 10 bagian pelarut. Selama 6 jam pertama direndam sambil sekali-sekali diaduk, kemudian didiamkan selama 18 jam. Maserat dipisahkan dengan cara sentrifugasi, dekantasi atau filtrasi. Proses penyarian diulangi sekurang-kurangnya satu kali dengan jenis pelarut yang sama dan jumlah volume pelarut sebanyak setengah kali jumlah volume pelarut pada penyarian pertama. Semua maserat dikumpulkan, kemudian diuapkan dengan penguap *vacum* atau penguap tekanan rendah hingga diperoleh ekstrak kental. Rendemen yang diperoleh dihitung yaitu presentase bobot (b/b) antara rendemen dengan bobot serbuk simplisia yang digunakan dengan penimbangan.

Rendemen harus mencapai sekurang-kurangnya sebagaimana ditetapkan pada masing-masing monografi ekstrak (Kemenkes RI 2013).

3. Pelarut

Pertimbangan yang penting dalam memilih pelarut adalah daya larutnya tinggi sehingga diperoleh senyawa yang diinginkan semaksimal mungkin dan pelarut tersebut tidak berbahaya atau tidak bersifat racun. Aspek lain yang menjadi pertimbangan jenis pelarut yang digunakan dalam pemisahan adalah tingkat kepolaran pelarut (Pasto 1992). Pemilihan larutan penyari juga harus memenuhi kriteria yaitu murah dan mudah diperoleh, stabil secara kimia dan fisika, bereaksi netral, tidak mudah menguap dan tidak mudah terbakar, selektif dalam penarikan zat berkhasiat yang dikehendaki, tidak mempengaruhi zat berkhasiat. Cairan penyari atau pelarut ada tiga macam yaitu pelarut polar, semipolar dan nonpolar. Contoh cairan penyari adalah etanol, etanol-air dan air (List & Schamidt 2000).

Etanol 70% merupakan larutan penyari yang mudah diperoleh, stabil secara fisika dan kimia, selektif, tidak beracun, bereaksi netral, absorpsinya baik, tidak mempengaruhi zat berkhasiat, panas yang diperlukan untuk pemekatan lebih sedikit, dapat bercampur dengan air pada segala perbandingan. Etanol tidak menyebabkan pembengkakan membran sel, dapat memperbaiki stabilitas bahan obat terlarut, dapat dihasilkan suatu bahan aktif yang optimal di mana bahan pengotor hanya dalam skala kecil turut dalam cairan pengekstraksi (Voigt 1995). Etanol dapat melarutkan alkaloid basa, minyak menguap, glikosida, kurkumin, kumarin, antrakinon, flavonoid, steroid, damar, klorofil, lemak, malam, tanin dan saponin hanya sedikit larut. Zat pengganggu yang larut dalam etanol hanya terbatas (Depkes 1986).

D. Kanker Hati

1. Kanker

Kanker adalah pertumbuhan sel yang tidak terkontrol yang cenderung menyerang jaringan di sekitarnya dan menyebar ke organ tubuh lain. Sel-sel kanker akan berkembang dalam tubuh dengan cepat dan akan terus membelah

diri. Setiap kanker memiliki ciri yang unik, kanker muncul melalui beberapa proses yang sama yang pada akhirnya bergantung pada perubahan genetik (Corwin 2009).

Sel kanker timbul dari sel normal tubuh kita sendiri yang mengalami transformasi menjadi ganas, karena adanya mutasi spontan atau induksi karsinogen (bahan/agen pencetus terjadinya kanker). Transformasi sel terjadi karena mutasi gen yang mengatur pertumbuhan dan diferensiasi sel, yaitu proto-onkogen dan atau suppressor gen (anti onkogen). Paparan karsinogen antara lain berbagai jenis virus, bahan kimia, radiasi, dan ultraviolet. Karsinogen sebagian besar karsinogen memiliki sifat biologis yang sama yaitu dapat mengakibatkan kerusakan pada DNA. Sifat yang sama ini menimbulkan dugaan bahwa DNA sel merupakan sasaran utama semua bahan karsinogenik dan kanker disebabkan perubahan DNA sel (Kresno 2010). Perbaikan DNA karena adanya perubahan DNA gagal, maka terjadi mutasi genom. Pengaktifan onkogen pendorong pertumbuhan, perubahan gen yang mengendalikan pertumbuhan, serta penonaktifan gen supresor kanker disebabkan karena akibat adanya mutasi. Ketiga hal tersebut mengakibatkan timbulnya neoplasma ganas atau lebih dikenal dengan kanker (Kumar *et al.* 2005).

Ciri-ciri sel kanker secara khusus yang membedakannya dengan sel normal antara lain : sel kanker mampu mencukupi kebutuhan sinyal pertumbuhannya sendiri, sel kanker tidak sensitif terhadap sinyal antiproliferatif, dan sel kanker mampu menghindari dari mekanisme apoptosis. Sel kanker mampu menyerang jaringan lain (invasif), merusak jaringan tersebut dan tumbuh subur diatas jaringan lain membentuk anak sebar (metastasis). Kanker pada stadium metastasis merupakan penyebab 90% kematian penderita kanker. Jangkauan metastasis tumor semakin besar, maka kanker semakin sulit untuk disembuhkan. Sel kanker mampu membentuk pembuluh darah baru (*neoangiogenesis*) untuk mencukupi kebutuhan pangan dirinya sendiri, pembuluh darah baru ini dapat mengganggu kestabilan jaringan tempat sel kanker tumbuh, dan sel kanker memiliki kemampuan yang tidak terbatas dalam memperbanyak dirinya sendiri (proliferasi). Berdasarkan kemampuannya untuk memenuhi kebutuhan sinyal

pertumbuhan dan kemampuan menghindari mekanisme apoptosis, sel kanker memiliki kemampuan tidak terbatas untuk bereplikasi. Sel-sel yang mengalami kerusakan genetik tidak peka lagi terhadap mekanisme regulasi siklus sel akan menyebabkan penyimpangan siklus sel dan salah satu akibatnya adalah pembentukan kanker atau karsinogenesis.

2. Kanker hati

Hepatoma disebut juga kanker hati atau karsinoma hepatoseluler atau karsinoma hepato primer. Hepatoma merupakan pertumbuhan sel hati yang tidak normal yang ditandai dengan bertambahnya jumlah sel dalam hati yang memiliki kemampuan membelah/mitosis disertai dengan perubahan sel hati yang menjadi ganas. Kanker hati sering disebut "penyakit terselubung". Pasien seringkali tidak mengalami gejala sampai kanker pada tahap akhir, sehingga jarang ditemukan dini. Pada pertumbuhan kanker hati, beberapa pasien mungkin mengalami gejala seperti sakit di perut sebelah kanan atas meluas ke bagian belakang dan bahu, kehilangan berat badan, kehilangan nafsu makan, kelelahan, mual, muntah, dan demam. Penyakit-penyakit hati lainnya dan masalah-masalah kesehatan juga dapat menyebabkan gejala-gejala tersebut, tapi setiap orang yang mengalami gejala seperti ini harus berkonsultasi dengan dokter (Hussodo 2006).

Kanker hati atau Karsinoma Hepatoseluler (KHS) merupakan tumor ganas hati primer yang sering dijumpai di Indonesia. KHS merupakan tumor ganas dengan prognosis yang amat buruk, di mana pada umumnya penderita meninggal dalam waktu 2-3 bulan sesudah diagnosisnya ditegakkan (Misnadiarly 2007). Kanker hepar dapat bermula dari organ bagian hepar (*hepatocellular cancer*) atau dapat juga berasal dari organ lain, misalnya dari kolon, yang menyebar ke hati (*metastatic liver cancer*). Kanker yang berasal dari organ hepar sering disebut sebagai kanker hepar dan merupakan jenis kanker kelima yang memiliki insidensi terbesar di dunia. Penyakit yang sering berhubungan dengan kanker hepar antara lain virus hepatitis dan sirosis hati (CCRC 2009).

Kanker hati yang sering terjadi adalah *hepatocellular carcinoma* (HCC) (80% kasus) yang muncul dari sel hati itu sendiri dan dikenal sebagai hematoma. *cholangiocarcinoma* (15% kasus) berasal dari kelenjar empedu di hati. Klatskin

tumor merupakan *cholangiocarcinoma* yang terletak di perbatasan antara empedu dengan hati. Kanker hati yang jarang terjadi antara lain *angiocarcinoma* (berasal dari pembuluh darah di hati), *lymphomas* (berasal dari sel-sel imun di hati) dan *carcinoids* (berasal dari hormon yang dibuat oleh sel hati) (CCRC 2009).

Penyebab kanker hepar secara umum adalah infeksi virus hepatitis B dan C, cemaran aflatoksin B1, sirosis hati, infeksi parasit, alkohol serta faktor keturunan (Fong & Tse-Ling 2002). Infeksi virus hepatitis B dan C merupakan penyebab kanker hepar yang utama di dunia, terutama pasien dengan antigenemia dan juga mempunyai penyakit kronik hepatitis. Pasien laki-laki dengan umur lebih dari 50 tahun yang menderita penyakit hepatitis B dan C mempunyai kemungkinan besar terkena kanker hepar (CCRC 2009).

Perkembangan yang cukup berarti menyangkut HCC (*hepatocellular carcinoma*) terjadi dalam dasawarsa terakhir, antara lain pada modalitas terapi yang memberikan harapan untuk sekurang-kurangnya perbaikan pada kualitas hidup pasien HCC merupakan neoplasma malignan yang terdiri dari sel-sel yang berdiferensiasi pada hepatosit tersebut. HCC adalah tumor yang sangat menarik untuk ditelusuri, khususnya mengenai patogenesis penyakit, bagaimana kaitan dengan letak geografis tempat tinggal, infeksi virus, dan agen kimia, serta gangguan hati kronik lainnya yang juga memiliki kata kunci penting pada mekanisme karsinogenetik (Kumar 2007). Resiko yang berhubungan dengan HCC adalah serologi pasien yang (+) terhadap antigen permukaan Hepatitis B Virus (HBV) yakni HbsAg, pasien tersebut memiliki resiko untuk terkena HCC 98 kali lebih kuat daripada pasien yang negatif uji serologisnya. Selain itu, untuk yang (+) antigen e (HbeAg) mengindikasikan replikasi aktif dan beresiko 36 kali lebih kuat daripada yang negatif (Burt *et al.* 2007).

E. Pengobatan Kanker

Terapi kanker tergantung pada jenis kanker, stadium kanker, usia, status kesehatan, dan karakteristik pribadi tambahan. Pengobatan tunggal untuk kanker tidak ada dan pasien sering menerima kombinasi terapi dan perawatan paliatif. Perawatan biasanya termasuk dalam salah satu kategori seperti operasi, radiasi,

kemoterapi, imunoterapi, terapi hormon, atau terapi gen. Prinsip kerja pengobatan ini adalah dengan membunuh sel-sel kanker, mengontrol pertumbuhan sel kanker, dan menghentikan pertumbuhannya agar tidak menyebar dan mengurangi gejala-gejala yang disebabkan oleh kanker (Crosta 2010).

1. Pembedahan

Pembedahan merupakan pengobatan tertua untuk penyakit kanker. Penanganan pembedahan penyakit kanker yang belum bermetastasis, kemungkinan besar pasien dapat disembuhkan sepenuhnya hanya dengan menyingkirkan tumor dengan operasi, hal ini sering terlihat pada penyingkiran prostat, payudara atau testis. Pembedahan pada penyakit kanker jika sudah menyebar, tidak mungkin dapat menyingkirkan semua sel kanker. Penanganan operasi dapat berperan besar dalam membantu untuk mengontrol gejala seperti gangguan pencernaan atau kompresi sumsum tulang belakang (Crosta 2010).

2. Radioterapi

Radioterapi berarti pengobatan kanker dengan menggunakan sinar radioaktif. Sinar X, elektron, dan sinar γ (*gamma*) banyak digunakan dalam pengobatan kanker disamping partikel lain. Prinsipnya, apabila berkas sinar radioaktif atau partikel dipaparkan ke jaringan, maka akan terjadi berbagai peristiwa, antara lain peristiwa ionisasi molekul air yang mengakibatkan terbentuknya radikal bebas di dalam sel yang pada gilirannya akan menyebabkan kematian sel. Lintasan sinar juga menimbulkan kerusakan akibat tertumbuknya DNA yang dapat diikuti kematian sel. Radioterapi digunakan sebagai pengobatan mandiri untuk mengecilkan tumor atau menghancurkan sel-sel kanker termasuk yang berkaitan dengan leukemia dan limfoma, serta dapat digunakan dalam kombinasi dengan pengobatan kanker lain (Siswono 2002).

3. Kemoterapi

Kemoterapi terkadang merupakan pilihan pertama untuk menangani kanker. Kemoterapi bersifat sistematis, berbeda dengan radiasi atau pembedahan yang bersifat setempat, karenanya kemoterapi dapat menjangkau sel-sel kanker yang mungkin sudah menjalar dan menyebar ke bagian tubuh yang lain. Penggunaan kemoterapi berbeda-beda pada setiap pasien, kadang-kadang sebagai

pengobatan utama, pada kasus lain dilakukan sebelum atau setelah operasi dan radiasi. Tingkat keberhasilan kemoterapi juga berbeda-beda tergantung jenis kankernya. Kemoterapi biasa dilakukan di rumah sakit, klinik swasta, tempat praktek dokter, ruang operasi dan juga di rumah (Crosta 2010).

4. Imunoterapi

Imunoterapi merupakan penanganan yang digunakan untuk merangsang sistem kekebalan tubuh dalam melawan kanker. Penanganan imunoterapi yang dapat dilakukan yaitu dengan vaksin. Vaksin terdiri dari antigen diperoleh dari sel tumor, dimana vaksin bisa menaikkan fungsi tubuh pada antibodi atau sel kekebalan (limfosit T). Mekanisme interferon memiliki tugas di dalam pengobatan beberapa kanker (Indonesian Pharmacist Update 2009).

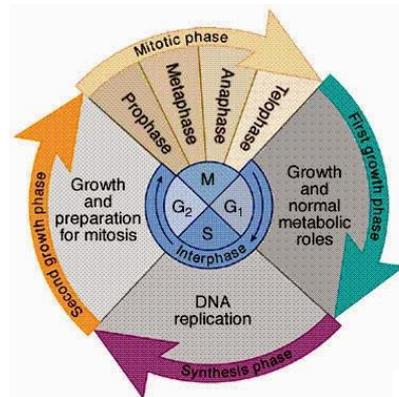
5. Terapi hormon

Kanker dikaitkan dengan beberapa jenis hormon, terutamanya kanker payudara dan kanker prostat. Terapi hormon dirancang untuk mengubah produksi hormon dalam tubuh sehingga sel-sel kanker berhenti berkembang atau dibunuh sepenuhnya. Terapi hormon kanker payudara sering fokus pada pengurangan kadar estrogen (obat umum untuk ini adalah tamoxifen) dan hormon terapi kanker prostat sering fokus pada pengurangan kadar testosteron. Beberapa kasus leukemia dan limfoma dapat diobati dengan hormon kortison (Crosta 2010).

F. Siklus Sel

Siklus sel merupakan proses vital dalam kehidupan setiap organisme, secara normal siklus sel menghasilkan pembelahan sel. Pembelahan sel terdiri dari 2 proses utama, yaitu replikasi DNA dan pembelahan kromosom yang telah digandakan 2 sel anak. Pembelahan sel secara umum terbagi menjadi 2 tahap, yaitu mitosis (M) (pembelahan 1 sel menjadi 2 sel) dan interfase (proses diantara 2 mitosis). Interfase terdiri dari fase gap 1 (G1), sintesis DNA (S), gap 2 (G2). Sel kanker dapat berada dalam tiga keadaan yaitu sedang membelah (siklus proliferasi), keadaan istirahat (tidak membelah / G0) dan permanen tidak membelah (Nafriadi & Gan 2007). Sel dalam fase G0 yang masih potensial untuk berproliferasi disebut sel klonogenik atau sel induk (*stem cell*). Jadi yang

menambah jumlah sel kanker ialah sel yang dalam siklus proliferasi dan dalam fase G₀ (Nafrialdi & Gan 1995).



Gambar 2. Siklus sel.

Regulasi sel kanker yang sedang membelah sama dengan siklus sel normal, terdapat dalam 4 fase yaitu :

1. Fase G₁ (*growth phase 1 / pasca mitosis*)

Fase ini dipersiapkan suatu interval dalam proses pembelahan sel dan dimulai dengan sintesis asam deoksiribonukleat (DNA) (Mulyadi 1997). Sel anak baru berupa untai tunggal DNA yang terbentuk setelah mitosis akan tumbuh menjadi sel dewasa membentuk protein, enzim dan sebagainya. Sel yang berhenti tumbuh akan masuk fase G₀ (Sukardja 2000).

2. Fase S (*synthetic phase / sintesis*)

Fase ini dibentuk untai DNA yang baru melalui proses replikasi. Replikasi DNA terjadi dengan bantuan enzim DNA-polimerase, dengan dibentuknya DNA baru maka rantai tunggal DNA menjadi rantai ganda. Perbaikan DNA yang dapat mencegah berkembangnya generasi kanker juga berlangsung selama fase S. Fase ini kira-kira berlangsung selama 6-8 jam (Mulyadi 1997).

3. Fase G₂ (*growth phase 2 / pra mitosis*)

Fase G₂ terjadi proses pembentukan RNA, protein, enzim, dan sebagainya untuk persiapan fase M. Sel yang telah masuk dalam fase pra mitosis memiliki ciri sel berbentuk tetraploid, mengandung dua kali lebih banyak DNA (Nafrialdi & Gan 2007).

4. Fase M (*mitotic phase / mitosis*)

Proses mitosis ini terjadi pengurangan sintesis protein dan RNA secara tiba-tiba, berlangsung pemisahan sel menjadi dua sel anakan dengan sifat dan karakteristik yang sama dengan induknya (Nafriadi dan Gan 2007). Berdasarkan morfologinya proses ini dapat dibagi menjadi 4 subfase, yaitu profase, metafase, anafase dan telofase. Fase ini berlangsung sekitar 30-60 menit (Mulyadi 1997).

G. Sel HepG2

HepG2 merupakan *hepatoblastoma-derived cell line* yang berasal dari jaringan hati laki-laki putih berusia 15 tahun dengan karsinoma hepatoseluler terdiferensiasi dengan baik. HepG2 banyak digunakan dalam berbagai bidang seperti metabolisme hati, pengembangan, onkogenesis (*chemocarcinogenesis* dan *mutagenesis*), dan hepatotoksisitas. Profil genetik histopatologi menunjukkan beberapa HB yang paling khas adalah kelainan kromosom, dan adanya β -catenin aktivasi jalur WNT terkait mutasi. HepG2 ditujukan untuk peneliti dalam mempelajari biologi dari neoplasma hepatoseluler, khususnya yang terlibat dalam klasifikasi berbasis biologi baru, stratifikasi klinis, dan intervensi terapeutik untuk pasien pediatrik dan dewasa (Eunsil 2009).

H. Sel Vero

Sel Vero adalah sel satu lapis (*monolayer*) yang memiliki bentuk poligonal dan pipih yang diisolasi dari sel ginjal monyet hijau Afrika (*cercopithecus*). Tipe sel ini yaitu *immortal, non-tumorigenic fibroblastic cell*. Sel Vero akan membentuk ikatan kovalen pada substrat yang berbahan polistirena. Sel Vero memiliki jumlah interferon yang lebih sedikit dibandingkan dengan sel mamalia normal. Sel ini saat diinfeksi oleh virus, tidak lagi mensekresi interferon tipe 1. Kekurangan interferon pada sel Vero membuat sel ini sangat sensitif jika terinfeksi oleh berbagai jenis virus. Jumlah interferon meskipun sangat sedikit, sel ini masih memiliki reseptor interferon alfa dan beta sehingga masih mampu merespon secara normal ketika interferon dari sumber lain ditambahkan ke dalam kultur sel (Goncalves *et al.* 2006).

Sel Vero pada penelitian dapat digunakan untuk mempelajari pertumbuhan sel, diferensiasi sel, sitotoksisitas dan transformasi sel yang diinduksi oleh berbagai senyawa kimia. Sel Vero memudahkan dalam mempelajari perubahan sel yang meliputi pertumbuhan dan morfologinya akibat induksi berbagai senyawa kimia dan sel Vero biasa direkomendasikan sebagai sel model dalam mempelajari karsinogenesis secara *in vitro* (Goncalves *et al.* 2006).

I. Uji Sitotoksik

Uji sitotoksisitas adalah uji *in-vitro* menggunakan kultur sel yang digunakan dalam evaluasi keamanan obat, kosmetik, zat tambahan makanan, pestisida dan juga untuk mendeteksi adanya aktivitas antineoplastik dari senyawa. Uji sitotoksik digunakan untuk menentukan parameter nilai IC_{50} . Nilai IC_{50} menunjukkan nilai konsentrasi yang menghasilkan hambatan proliferasi sel sebesar 50% dan menunjukkan potensi ketoksikan suatu senyawa terhadap sel. Nilai IC_{50} merupakan patokan untuk melakukan uji pengamatan kinetika sel (Meiyanto *et al.* 2002). Semakin besar nilai IC_{50} senyawa tersebut semakin tidak toksik (Levrero *et al.* 2000). Ekstrak yang memiliki nilai IC_{50} dibawah 100 $\mu\text{g/mL}$ memiliki efek sitotoksik yang poten. Akhir dari uji sitotoksisitas dapat memberikan informasi berapa persen sel yang mampu bertahan hidup, sedangkan pada organ target memberikan informasi langsung tentang perubahan yang terjadi pada fungsi sel secara spesifik (Doyle & Griffiths 2000).

Rentang nilai IC_{50} menurut NCI (*National Cancer Institute*), suatu ekstrak dinyatakan memiliki aktivitas antikanker tinggi apabila nilainya $< 30 \mu\text{g/mL}$, memiliki aktivitas antikanker moderat apabila memiliki nilai $IC_{50} 30 \mu\text{g/mL} \geq 100 \text{ mg/mL}$ dan kurang aktif apabila nilai $IC_{50} > 100 \mu\text{g/mL}$. Kriteria aktivitas sitotoksik pada sel kanker untuk bahan alam menurut Prayong *et al.* (2008) dibagi menjadi 3 kategori, yaitu poten ($IC_{50} < 100 \mu\text{g/mL}$), moderat ($100 \mu\text{g/mL} < IC_{50} \leq 1000 \mu\text{g/mL}$) dan tidak toksik ($IC_{50} > 1000 \mu\text{g/mL}$).

J. Metode MTT

Metode yang umum digunakan untuk menetapkan jumlah sel adalah metode MTT (*3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolium bromide*). Metode MTT adalah salah satu uji sitotoksisitas yang bersifat kuantitatif. Uji sitotoksisitas

dilakukan secara *in vitro* yaitu untuk menentukan potensi sitotoksik suatu senyawa seperti obat antikanker (Kupcsik & Stoddart 2011). Metode MTT memiliki kelebihan yaitu relatif cepat, sensitif, akurat, digunakan untuk mengukur sampel dalam jumlah besar dan hasilnya bisa untuk memprediksi sifat sitotoksik suatu bahan (Doyle & Griffiths 2000; Padmi 2008). Dasar uji enzimatik MTT adalah dengan mengukur kemampuan sel hidup berdasarkan aktivitas mitokondria dari kultur sel. Metode ini berdasarkan pada perubahan garam tetrazolium (MTT) menjadi formazan dalam mitokondria yang aktif pada sel hidup. MTT diabsorpsi ke dalam sel hidup dan dipecah melalui reaksi reduksi oleh enzim reduktase dalam rantai respirasi mitokondria dari warna kuning menjadi formazan yang terlarut dalam *Sodium Dodesil Sulfat* (SDS) berwarna ungu (Doyle & Griffiths 2000; Padmi 2008).

Konsentrasi formazan yang berwarna ungu dapat ditentukan secara spektrofotometri visibel dan berkorelasi langsung dengan jumlah sel yang aktif melakukan metabolisme, sehingga berkorelasi dengan hidup sel. Konsentrasi formazan berbanding lurus dengan jumlah sel hidup karena reduksi hanya terjadi ketika enzim reduktase yang terdapat dalam jalur respirasi sel pada mitokondria aktif (Mosman 1983; Padmi 2008). Persentase hidup sel dapat dihitung dengan persamaan berikut :

$$\% \text{ sel hidup} = \frac{\text{absorbansi perlakuan sel} - \text{absorbansi kontrol media}}{\text{absorbansi kontrol sel} - \text{absorbansi kontrol media}} \times 100\% \dots\dots\dots(1)$$

Berdasarkan intensitas warna ungu yang terbentuk, semakin besar absorbansi menunjukkan semakin banyak jumlah sel yang hidup.

Uji sitotoksik ini digunakan untuk menentukan nilai IC_{50} (*Inhibitory Concentration*). Nilai IC_{50} menunjukkan nilai konsentrasi yang menghasilkan hambatan proliferasi sel 50% dan menunjukkan potensi ketoksikan suatu senyawa terhadap sel. Nilai ini merupakan patokan untuk melakukan uji pengamatan kinetika sel. Nilai IC_{50} menunjukkan potensi suatu senyawa sebagai sitostatik (Padmi 2008).

K. Uji Indeks Selektivitas

Uji pada penelitian ini digunakan sebagai indeks selektivitas sitotoksik (tingkat keamanan) dari ekstrak terhadap sel normal yaitu toksik terhadap sel kanker namun tidak toksik terhadap sel normal (Furqon 2014). Tingkat selektivitas senyawa dapat dinyatakan dengan Indeks Selektivitas (IS). Nilai IS apabila (>3) menunjukkan bahwa senyawa memberikan toksisitas selektif terhadap sel kanker, sedangkan jika nilai IS (<3) dianggap dapat memberikan toksisitas umum dan juga menyebabkan sitotoksitas pada sel normal (Prayong *et al.* 2008).

L. Landasan Teori

Kanker merupakan salah satu penyakit yang banyak menyebabkan kematian di dunia. Berdasarkan data tahun 2012 terdapat 14.067.894 kasus baru kanker dan 8.201.575 kematian akibat kanker di seluruh dunia. Jenis kanker yang menyebabkan kematian terbesar salah satunya adalah kanker hati. Jumlah kematian di dunia yang disebabkan oleh kanker hati menunjukkan lebih dari satu juta kematian per tahun. Kematian akibat kanker hati diproyeksi akan terus meningkat hingga tahun 2025 (Kemenkes 2015).

Tanaman binahong merupakan salah satu tanaman obat yang berpotensi untuk dikembangkan, karena hampir semua bagian dari tanaman binahong seperti umbi, batang, dan daun dapat digunakan dalam terapi herbal (Usman 2010). Bagian tanaman yang paling sering digunakan atau dimanfaatkan untuk kesehatan atau sebagai obat adalah bagian daun. Penyakit yang dapat disembuhkan dengan menggunakan tanaman binahong adalah kerusakan ginjal, diabetes, pembengkakan jantung, muntah darah, tifus, stroke wasir, reumatik, pemulihan pasca operasi, pemulihan pasca melahirkan, menyembuhkan segala luka dalam dan khitanan, radang usus, melancarkan dan menormalkan peredaran dan tekanan darah, sembelit, sesak napas, sariawan berat, pusing-pusing, sakit perut, menurunkan panas tinggi, menyuburkan kandungan, maag, asam urat, keputihan, pembengkakan hati, meningkatkan vitalitas dan daya tahan tubuh, dan juga digunakan sebagai antikanker (Manoi 2009). Data empiris ramuan daun binahong

juga dapat digunakan untuk mengobati kanker, dengan merebus daun binahong sebanyak 30 gram dengan 1 L air hingga tersisa 600 mL air, kemudian diminum 3 kali sehari masing-masing sebanyak 200 mL (Mangan 2009).

Kandungan fitokimia yang terdapat pada tanaman binahong yaitu terpenoid, steroid, glikosida, flavonoid, saponin dan alkaloid (Leliqia 2017). Daun binahong juga mengandung senyawa antioksidan yang baik yaitu 8-*glucopyranosil 1-4, 5, 7 trihydroxyflavon* dengan IC_{50} dari 68,07 $\mu\text{g/mL}$. Senyawa-senyawa golongan flavonoid dari tanaman dilaporkan memiliki aktivitas menghambat pertumbuhan sel kanker (Rahardhian 2018). Penelitian dari Mustikasari *et al.* (2012) membuktikan bahwa ekstrak etanol daun binahong memberikan IC_{50} sebesar 75,26 $\mu\text{g/mL}$, sedangkan ekstrak etil asetat memberikan IC_{50} sebesar 93,62 $\mu\text{g/mL}$. Penelitian dari Yuliani *et al.* (2015) terhadap sel kanker serviks HeLa juga membuktikan bahwa ekstrak etanol daun binahong menjanjikan agen antikanker dengan nilai IC_{50} 75 $\mu\text{g/mL}$ di mana dengan nilai IC_{50} tersebut memicu apoptosis pada sel HeLa.

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan tersebut menjadi landasan dilakukannya penelitian ini, yaitu ekstraksi serbuk daun binahong menggunakan pelarut etanol 70%. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui aktivitas sitotoksik ekstrak etanol daun binahong terhadap sel kanker hati HepG2. Metode penelitian yang digunakan yaitu MTT (*Microculture Tetrazolium Technique*) pada kultur sel kanker HepG2 yang ditunjukkan dengan parameter IC_{50} dan selektivitas sel Vero yang ditunjukkan dengan indeks selektivitas. Kriteria aktivitas sitotoksik pada sel kanker untuk bahan alam dibagi menjadi 3 kategori yaitu poten ($IC_{50} < 100 \mu\text{g/mL}$), sedang/moderat ($100 \mu\text{g/mL} < IC_{50} \leq 1000 \mu\text{g/mL}$) dan tidak toksik ($IC_{50} > 1000 \mu\text{g/mL}$). Suatu ekstrak dikatakan bersifat selektif apabila mempunyai indeks selektivitas > 3 (Prayong *et al.* 2008).

M. Hipotesis

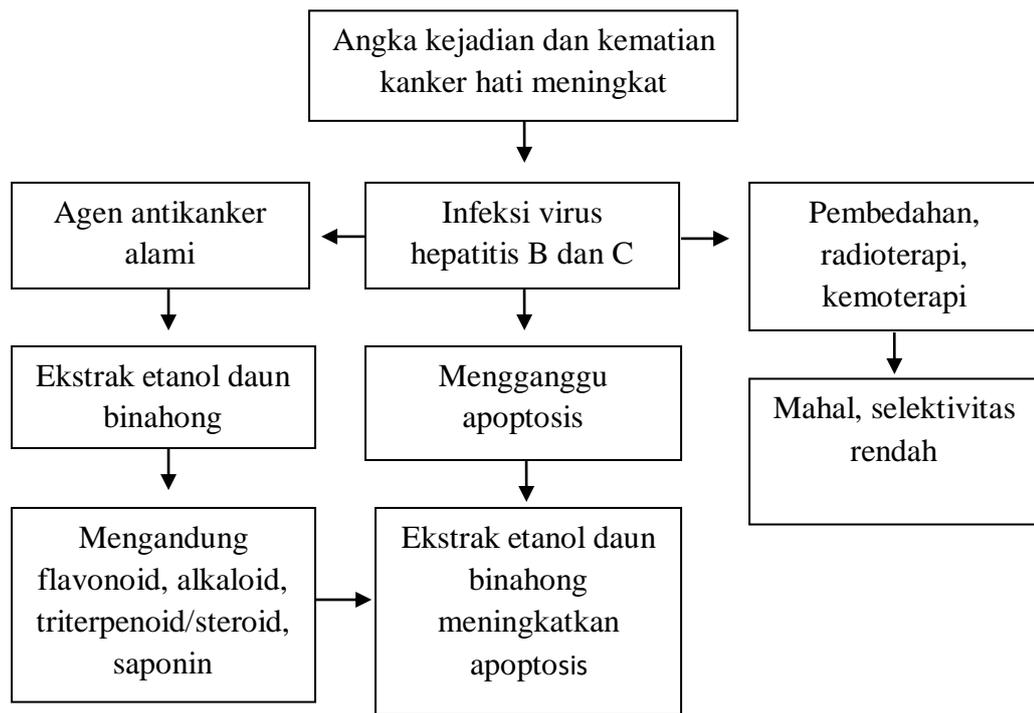
Berdasarkan landasan teori di atas, hipotesis dalam penelitian ini adalah :

Pertama, ekstrak etanol daun binahong memiliki $IC_{50} < 100 \mu\text{g/mL}$ terhadap kultur sel kanker hati HepG2.

Kedua, nilai indeks selektivitas ekstrak etanol daun binahong terhadap sel Vero lebih besar dari 3.

Ketiga, ekstrak etanol dari daun binahong memiliki aktivitas sitotoksik terhadap kultur sel kanker hati HepG2.

N. Kerangka Pikir Penelitian



Gambar 3. Kerangka pikir penelitian.