

**UJI AKTIVITAS SITOTOKSIK EKSTRAK DAN FRAKSI BUAH ANGGUR
BALI (*Vitis vinifera* L.) TERHADAP SEL KANKER LEHER RAHIM (HeLa)**



**Oleh:
Sri Rahayu
22165035A**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2020**

**UJI AKTIVITAS SITOTOKSIK EKSTRAK DAN FRAKSI BUAH ANGGUR
BALI (*Vitis vinifera* L.) TERHADAP SEL KANKER LEHER RAHIM (HeLa)**

HALAMAN JUDUL

SKRIPSI

*Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai
derajat Sarjana Farmasi (S.Farm)
Program Studi Ilmu Farmasi pada Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi*

Oleh :

**Sri Rahayu
22165035A**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2020**

PENGESAHAN SKRIPSI

Berjudul:

**UJI AKTIVITAS SITOTOKSIK EKSTRAK DAN FRAKSI BUAH ANGGUR
BALI (*Vitis vinifera* L.) TERHADAP SEL KANKER LEHER RAHIM (HeLa)**

Oleh

**Sri Rahayu
22165035A**

Dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi
Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi
Pada tanggal: 30 Juni 2020

Mengetahui
Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi

Dekan,

Prof. Dr. apt. R.A. Oetari, SU., MM., M.Sc.

Pembimbing utama,

Dr. apt. Wiwin Herdwiani, S.F.,M.Sc.

Pembimbing pendamping,

apt. Fransiska Leviana, S. Farm.,M.Sc.

Penguji:

1. Dr. Ana Indrayati, M.Si.
2. apt. Yane Dila Keswara, M.Sc.
3. apt. Meta Kartika Untari, M.Sc.
4. Dr. apt. Wiwin Herdwiani, S.F.,M.Sc.


.....


.....


.....

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi dan sepanjang pengetahuan saya tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila skripsi ini merupakan jiplakan dari penelitian/karya ilmiah/skripsi orang lain, maka saya siap menerima sanksi, baik secara akademis maupun hukum.

Surakarta, 30 Juni 2020

Sri Rahayu

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur kepada Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat dan karunia-Nya kepada penulis, sehingga penulis diberikan kemudahan dalam penelitian, penyusunan, hingga selesainya skripsi ini dengan judul “Uji Aktivitas Sitotoksik Ekstrak dan Fraksi Buah Anggur Bali (*Vitis vinifera* L) terhadap kultur sel kanker leher rahim (HeLa)” dengan baik. Skripsi ini disusun guna memenuhi salah satu syarat mencapai gelar derajat Sarjana pada Program Studi Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta. Penulis menyadari bahwa dalam menyelesaikan skripsi ini tidak terlepas dari bimbingan, bantuan, doa, dan motivasi berbagai pihak. Penulis dengan rasa hormat ingin mengucapkan terima kasih, baik kepada pihak-pihak yang terlibat langsung maupun tidak langsung dalam terselesainya skripsi ini. Semoga Allah SWT memberi balasan yang terbaik, khususnya kepada:

1. Dr. Ir. Djoni Tarigan, MBA, selaku rektor Universitas Setia Budi Surakarta.
2. Prof. Dr. apt. R. A. Oetari, S.U., MM., M.Sc., selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta.
3. Dr. apt. Wiwin Herdwiani, M.Sc., selaku Pembimbing Utama dan apt. Fransiska Leviana, S.Farm, M.Sc., selaku Pembimbing Pendamping yang telah berkenan mengorbankan waktunya guna membimbing, memberi nasehat, memberi semangat, do'a dan mengarahkan penulis selama penelitian dan penyusunan skripsi.
4. Kepada dosen penguji yang telah meluangkan waktu untuk menguji dan memberikan masukan untuk skripsi ini.
5. Kepada dosen penguji yang telah meluangkan waktu untuk menguji dan memberikan masukan untuk skripsi ini.
6. Kepada dosen penguji yang telah meluangkan waktu untuk menguji dan memberikan masukan untuk skripsi ini.
7. Direktur dan staf laboratorium Universitas Gadjah Mada yang telah memberikan izin penelitian dan banyak membantu penulis dalam menyelesaikan penelitian.

8. Staf laboratorium Universitas Setia Budi yang telah memberikan izin penelitian dan banyak membantu penulis dalam menyelesaikan penelitian.
9. Ibu dan ayah tersayang, terkasih dan tercinta, Ibu Imah dan bapak martono yang senantiasa memberikan dukungan, kasih sayang, serta do'a, sehingga penulis bisa menyelesaikan skripsi ini.
10. Kakak tersayang, Ecce Sayers dan suami, ponakan tante Fea dan Bisma yang selalu memberikan semangat, dan motivasi bagi penulis.
11. Beny oryza pamulya, teman baikku yang selalu memberikan dukungan, selalu menemani memberikan keyakinan bahwa penulis mampu menyelesaikan skripsi ini.
12. Sahabatku Anisa (galer), Bimo, Abang endri, Eris, Mamak maya, Aay sep, Kakak (eka kriswantari), Aje yang selalu menjadi tempat bercerita, keluh kesah, memotivasi, membuat tenang selalu dan meyakinkan semua bisa dilalui.
13. Serta orang-orang yang saya sayangi Mami nur, Bude kantin, Bu mimbar, Pak bagyo, dan Pak tahan, Warung mami terimakasih sudah menjadi orang tua kedua selama ini.
14. Sahabat tim skripsi penulis Feby diara F dan Dyah ayu N yang turut membantu dalam penelitian maupun penyelesaian skripsi. Alpe, Nabila, Septi, Afrinda, Sinta dan Vitta (CAS squad) yang selalu jadi tempat saling berbagi suka maupun duka, serta teman-teman kelas teori 5 angkatan 2016.
15. Segenap civitas akademika dan seluruh staff dan karyawan Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta.

Penulis menyadari bahwa dalam penulisan skripsi ini masih jauh dari sempurna, penulis sangat mengharapkan kritik dan saran untuk meningkatkan skripsi ini. Semoga skripsi ini dapat memberikan tambahan ilmu dan bermanfaat bagi semua.

Surakarta, Juni 2020

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
PERNYATAAN.....	ii
KATA PENGANTAR	iv
DAFTAR ISI.....	vi
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR TABEL.....	xi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xii
DAFTAR SINGKATAN	xiii
INTISARI.....	xiv
ABSTRACT.....	xv
BAB I PENDAHULUAN	1
B. Rumusan Masalah	4
C. Tujuan Penelitian.....	5
D. Manfaat Penelitian.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
A. Buah Anggur Bali (<i>Vitis vinifera</i> L.)	6
1. Klasifikasi tanaman	6
2. Nama daerah	6
3. Morfologi tanaman	7
3.1 Akar.....	7
3.2 Batang	7
3.3 Daun.	7
3.4 Sulur	7
3.5 Bunga.	7
3.6 Buah.	7
4. Kandungan kimia buah anggur	8
5. Khasiat buah anggur	8
B. Simplisia	9
1. Pengertian simplisia	9
2. Tahap pembuatan simplisia	9
2.1 Pengumpulan simplisia.	9
2.2 Sortasi basah.	9
2.3 Pencucian.	10
2.4 Perajangan.	10

2.5 Pengeringan.....	10
2.6 Sortasi kering	10
2.7 Pengepakan dan penyimpanan.	10
C. Metode Penyarian	11
1. Ekstrak	11
2. Ekstraksi.....	11
3. Metode ekstraksi	11
3.1 Maserasi	11
3.2 Perkolasi.....	11
3.3 Refluks.	11
3.4 Soxhlet	11
3.5 Digesti	11
3.6 Infus.	12
3.7 Dekok	12
4. Cairan pelarut.....	12
5. Fraksinasi	12
D. Kanker	12
1. Kanker.....	12
2. Kanker leher rahim	13
E. Pengobatan Kanker	15
1. Pembedahan	15
2. Kemoterapi.....	15
2.1 Agen pengalkil	15
2.2 Antimetabolit	16
2.3 Golongan antitumor antibiotik	16
2.4 Golongan inhibitor topoisomerase	16
2.5 Golongan inhibitor mitosis.....	16
3. Terapi radiasi	16
4. Immunoterapi.....	17
5. Terapi hormon.....	17
F. Siklus Sel.....	17
1. Fase G1	18
2. Fase S	18
3. Fase G2	19
4. Fase M.....	19
G. Sel HeLa	19
H. Sel Vero.....	20
I. Uji Sitotoksik	20
J. Uji Indeks Selektivitas.....	21
K. Landasan Teori.....	22
L. Hipotesis	25
M. Kerangka Pikir	26
 BAB III METODOLOGI PENELITIAN.....	 27
A. Populasi dan Sampel	27
B. Variabel Penelitian	27

1. Identifikasi variabel utama.....	27
2. Klasifikasi variabel utama	27
3. Definisi operasional variabel utama	28
C. Bahan dan Alat	29
1. Bahan	29
2. Alat	29
D. Jalannya Penelitian	30
1. Identifikasi buah anggur bali	30
2. Pengumpulan bahan.....	30
3. Penetapan kandungan lembab serbuk buah anggur bali	30
4. Pembuatan ekstrak etanol buah anggur bali	31
5. Penetapan kadar air ekstrak buah anggur bali	31
6. Fraksinasi ekstrak buah anggur bali	31
7. Identifikasi kandungan senyawa kimia ekstrak dan fraksi buah anggur bali	32
7.1 Identifikasi flavonoid.	32
7.2 Identifikasi alkaloid.....	32
7.3 Identifikasi fenolik	32
7.4 Identifikasi steroid dan terpenoid.	33
8. Uji sitotoksik.....	33
8.1 Sterilisasi LAF.	33
8.2 Sterilisasi alat	33
9. Pembuatan media biakan dan penumbuh sel	33
9.1 Pembuatan media DMEM.....	33
9.2 Pembuatan FBS (<i>Fetal Bovine Serum</i>) media penumbuh sel.....	33
9.3 Pembuatan media stok (M199) dan media penumbuh sel Vero...	34
10. Preparasi sel	34
10.1 Pengaktifan sel HeLa dan sel Vero.	34
11. Pemanenan dan perhitungan sel HeLa dan sel Vero.....	34
1. Preparasi sampel uji	35
2. Uji sitotoksitas terhadap sel HeLa dan sel Vero.	35
3. Uji indeks selektivitas.....	36
E. Analisis data.....	37
1. Uji sitotoksitas.....	37
2. Indeks selektivitas.....	37
F. Bagan Jalannya Penelitian	38
 BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....	 41
A. Bahan Tanaman	41
1. Identifikasi buah anggur bali	41
2. Pengumpulan, pengeringan simplisia, dan pembuatan serbuk .	41
3. Penetapan kandungan lembab pada serbuk buah anggur bali...	42
4. Pembuatan ekstrak etanol buah anggur bali	42
5. Uji kadar air	43
6. Pembuatan fraksi <i>n</i> -heksan, etil asetat, dan air buah anggur bali	43

7. Identifikasi kandungan senyawa kimia ekstrak dan fraksi buah anggur bali	44
B. Uji Sitotoksik Terhadap Kultur Sel Kanker Leher Rahim (HeLa)	45
1. Uji sitotoksik ekstrak dan fraksi buah anggur bali dengan metode MTT <i>assay</i>	45
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	59
A. Kesimpulan.....	59
B. Saran	59
DAFTAR PUSTAKA	60
LAMPIRAN.....	65

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Buah anggur bali (Dokumentasi pribadi 2019).....	6
Gambar 2. Sketsa rahim (American Cancer Society 2016).....	14
Gambar 3. Siklus sel (Anonim 2015).	18
Gambar 4. Skema kerangka pikir.	26
Gambar 5. Skema bilik hitung (Anonim 2012)	35
Gambar 6. Bagan pembuatan serbuk, ekstrak, dan fraksi	38
Gambar 7. Bagan uji sitotoksik.	39
Gambar 8. Morfologi sel HeLa (a) morfologi sel Vero (b)	47
Gambar 9. Perbandingan regresi linier ekstrak dan fraksi buah anggur bali terhadap sel Hela.....	52
Gambar 10. Perbandingan regresi linier ekstrak dan fraksi buah anggur bali terhadap sel Vero	54

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Rendemen berat buah kering terhadap berat buah basah.....	42
Tabel 2. Penetapan susut pengeringan serbuk buah anggur bali	42
Tabel 3. Hasil pembuatan ekstrak etanol buah anggur bali	43
Tabel 4. Hasil pengujian kadar air ekstrak etanol buah anggur bali.....	43
Tabel 5. Hasil pembuatan fraksi buah anggur bali	43
Tabel 6. Hasil uji kualitatif kandungan kimia ekstrak, fraksi <i>n</i> -heksan, fraksi etil asetat, dan air	44
Tabel 7. Hasil persamaan regresi linier, nilai koefisien korelasi, dan nilai IC ₅₀ perlakuan terhadap sel HeLa	53
Tabel 8. Hasil persamaan regresi linier, nilai koefisien korelasi, dan nilai IC ₅₀ perlakuan terhadap sel Vero	55
Tabel 9. Hasil perhitungan IC ₅₀ dan indeks selektivitas (SI) ekstrak dan fraksi buah anggur bali	55

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Surat <i>ethical clearance</i>	66
Lampiran 2. Surat hasil identifikasi buah anggur bali	67
Lampiran 3. Foto jalannya penelitian.....	68
Lampiran 4. Perhitungan rendemen buah kering terhadap buah basah dan rendemen ekstrak etanol dan fraksi buah anggur bali.....	70
Lampiran 5. Perhitungan kadar air ekstrak	72
Lampiran 6. Hasil identifikasi kandungan senyawa dalam ekstrak buah anggur bali dengan metode tabung	73
Lampiran 7. Perhitungan volume pemanenan sel	78
Lampiran 8. Perhitungan pembuatan seri konsentrasi	78
Lampiran 9. Perbedaan warna setelah pemberian sampel.....	85
Lampiran 10. Gambar sel HeLa dan Vero sebelum perlakuan	85

DAFTAR SINGKATAN

DMEM	: <i>Dulbeccos Modified Eagle Medium</i>
DMSO	: <i>Dimetil sulfoksida</i>
ELISA	: <i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
FBS	: <i>Fetal Bovine Serum</i>
HEPES	: <i>(4-(2-hydroxyethyl)-1piperazinethanesulfonic acid)</i>
IC ₅₀	: <i>Inhibitory Concentration 50%</i>
MTT	: <i>Microculture Tetrazolium Technique</i>
PBS	: <i>Phosphate Buffered Saline</i>
RPMI	: <i>Roswell Park Memorial Institute</i>
SDS	: <i>Sodium Dodecyl Sulphate</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic Acid</i>
RNA	: <i>Ribonucleic Acid</i>

INTISARI

RAHAYU. S. 2020. UJI AKTIVITAS SITOTOKSIK EKSTRAK DAN FRAKSI BUAH ANGGUR BALI (*Vitis vinifera* L.) TERHADAP SEL KANKER LEHER RAHIM (HeLa), SKRIPSI, SURAKARTA: FAKULTAS FARMASI, UNIVERSITAS SETIA BUDI.

Kanker leher rahim (serviks) adalah jenis kanker yang menyerang wanita. Senyawa metabolit sekunder buah anggur digunakan sebagai antioksidan, antioksidan diperlukan untuk mencegah terjadinya stress oksidatif akibat kerusakan jaringan oleh serangan *Reactive Oxygen Species* (ROS). Penelitian ini bertujuan mengetahui aktivitas sitotoksik ekstrak dan fraksi buah anggur bali (*Vitis vinifera* L.) terhadap sel kanker HeLa.

Ekstraksi buah anggur bali dilakukan dengan metode maserasi menggunakan pelarut etanol 70%. Ekstrak diuapkan hingga ekstrak kental, selanjutnya proses fraksinasi dilakukan dengan metode ekstraksi cair - cair dengan pelarut *n*-heksan, etil asetat, dan air kemudian diuapkan hingga fraksi kering. Identifikasi senyawa kimia dilakukan dengan metode uji tabung. Uji sitotoksik dilakukan dengan metode MTT *assay* dengan konsentrasi (750; 500; 250; 125; 62,5;) $\mu\text{g/mL}$ untuk selanjutnya dihitung nilai IC_{50} menggunakan regresi linier. Nilai indeks selektivitas ekstrak dihitung dengan cara membandingkan IC_{50} sel Vero terhadap IC_{50} sel kanker.

Hasil uji sitotoksik menunjukkan ekstrak dan fraksi buah anggur bali tidak memiliki aktivitas sitotoksik terhadap sel kanker HeLa dengan nilai IC_{50} ekstrak 1419,72 $\mu\text{g/mL}$, fraksi *n*-heksan 1673,13 $\mu\text{g/mL}$, fraksi etil asetat 557,13 $\mu\text{g/mL}$, fraksi air 1492,86 $\mu\text{g/mL}$. Ekstrak dan fraksi tidak memiliki aktivitas sitotoksik terhadap sel Vero dengan nilai indeks selektivitas ekstrak 5,43, fraksi *n*-heksana 5,41; fraksi etil asetat 4,83; dan fraksi air 7,2.

Kata Kunci : Buah anggur Bali (*Vitis vinifera* L.); sel HeLa; sitotoksik; MTT.

ABSTRACT

RAHAYU. S. 2020. *THE CYTOTOXIC ACTIVITY OF EXTRACT AND FRACTION OF BALI GRAPES FRUIT (Vitis vinifera L.) ON CERVIX CANCER CELLS (HeLa)*. SKRIPSI. SURAKARTA: FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS SETIA BUDI.

Cervical cancer (cervix) is a type of cancer that attacks women. The secondary metabolite compounds in grapes are used as antioxidants. Antioxidants are needed to prevent oxidative stress due to tissue damage by Reactive Oxygen Species (ROS), increased levels of ROS. This study is aimed to determine the cytotoxic activity of extracts and fractions of Bali grapes (*Vitis vinifera* L.) against HeLa cervical cancer cells.

Bali grape extraction was done by maceration method using 70% ethanol solvent. The extract was evaporated until thick extract, then the fractionation process was carried out by the liquid's extraction method with *n*-hexane, ethyl acetate and water solvent then evaporated until the dry fraction. Chemical compound identification test was done by the tube method. Cytotoxic tests were performed using the MTT assay method with concentrations ((750; 500; 250; 125; 62,5) µg/mL and then IC₅₀ values were calculated using linear regression. The selectivity index value was calculated by comparing IC₅₀ Vero cells to IC₅₀ cancer cells.

The results of the cytotoxic test showed the extract and fraction of Bali grapes had no cytotoxic activity against HeLa cancer cells with value IC₅₀ extract of 1419,72 µg/mL, *n*-hexane fraction 1673,13 µg/mL, ethyl acetate fraction 557,13 µg/mL, water fraction 1492,86 µg/mL. The extract and fraction had no cytotoxic activity against Vero cells cell with selectivity index value 5,43; *n*- hexane fraction of 5,41; ethyl acetate fraction 4,83 and water fraction 7,2.

Key Words: Bali Grapes (*Vitis vinifera* L.); HeLa cells; Chytotoxic; MTT.

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Kanker masih merupakan salah satu penyebab kematian terbesar di dunia. Kanker adalah suatu istilah untuk penyakit dimana sel-sel membelah secara abnormal tanpa kontrol dan dapat menyerang jaringan disekitarnya (*World Health Organization* 2019). Data Globocan 2018 menyebutkan terdapat 18,1 juta kasus baru dengan angka kematian sebesar 9,6 juta kematian, dimana 1 dari 5 laki-laki dan 1 dari 6 perempuan di dunia mengalami kejadian kanker. Angka kejadian kanker di Indonesia berada pada urutan 8 di Asia Tenggara dan berada pada urutan ke 23 di Asia yaitu sebesar (134,2/100.000 penduduk). Kejadian kanker terbesar untuk laki laki adalah kanker paru yang diikuti dengan kanker hati, sedangkan pada perempuan kejadian kanker tertinggi pada kanker payudara diikuti dengan kanker leher rahim (Kemenkes 2019).

Kanker leher rahim (*serviks*) merupakan jenis terbanyak di Indonesia, yang menduduki prevalensi kanker paling tinggi pada tahun 2013 berdasarkan data Riskesdas 2013. Kanker leher rahim merupakan kanker yang terjadi pada bagian *serviks*, yaitu bagian peralihan rahim ke liang senggama (vagina). Gejala kanker leher rahim tergantung pada tingkat pertumbuhan (*stadium*). Tahap dini (tingkat prakanker) sering tidak menimbulkan gejala sama sekali, kecuali keluhan akibat infeksi, seperti keputihan, terkadang ditemukan terjadinya pendarahan diluar masa haid, terdapat keluhan sakit pendarahan setelah hubungan seksual, dan infeksi pada saluran dan kandung kemih. Stadium lanjut pada kanker leher Rahim mengakibatkan rasa sakit pada panggul, pendarahan yang berbau amis, nafsu makan hilang, berat badan menurun, anemia dan timbul fistula vesikovaginal (Wijayakusuma 2005).

Penyebab kanker serviks sendiri belum diketahui dengan jelas, tetapi faktor-faktor seperti lingkungan atau pilihan gaya hidup juga menentukan kanker serviks dapat berkembang atau tidak. (*Human papilloma virus*) HPV berperan secara umum dalam menyebabkan kanker serviks terutama virus HPV tipe 16 dan

18, meskipun sebagian besar infeksi HPV sembuh sendiri dan sebagian besar lesi pra-kanker sembuh secara spontan, ada risiko bagi semua wanita bahwa infeksi HPV dapat menjadi kronis dan lesi pra-kanker berkembang menjadi kanker serviks invasif, membutuhkan waktu 15 hingga 20 tahun dengan kekebalan tubuh normal untuk kanker serviks dapat berkembang pada wanita, dan 5 hingga 10 tahun dengan sistem kekebalan tubuh yang lemah seperti wanita dengan infeksi HPV yang tidak terobati (*World Health Organization* 2019).

Virus HPV tidak mutlak penyebab kanker serviks, berdasarkan data tahun 2004 menunjukkan bahwa virus HPV memiliki 200 genotip, tetapi baru 100 genotip yang sudah diisolasi dan urutan genomnya sudah lengkap. Penelitian Marlina *et al.* (2016) pada pasien kanker serviks di RSUP Dr. M. Djamil dan RSUD Pekanbaru mengatakan dari 78 sampel pasien kanker serviks yang diteliti terdapat 42 sampel (54%) teridentifikasi DNA HPV, khususnya di wilayah Sumatra barat dan Riau dengan HPV tipe 18 dan disusul HPV tipe 16 yang mendominasi dibandingkan dengan tipe lainnya yaitu dengan persentase 40,4% dan 28,5%.

Kanker leher rahim ditularkan secara seksual, jika salah satu pasangan memiliki HPV positif, peluang pasangannya untuk terinfeksi dengan tipe HPV yang sama meningkat > 50 kali. Hubungan seksual atau kontak kulit kelamin ke kulit kelamin lain adalah rute utama penularan HPV. Rute penularan non-seksual adalah melalui kontak dan transmisi jari ke genital melalui fomites dan permukaan lingkungan (Nyengidiki *et al.* 2017).

Terapi medis dilakukan untuk penyembuhan penyakit kanker seperti kemoterapi, radioterapi, operasi atau pembedahan. Penggunaan obat kemoterapi seringkali menyebabkan efek yang tidak diinginkan seperti rambut rontok, supresi sumsum tulang, resisten obat, lesi gastrointestinal, disfungsi neurologi, toksisitas jantung (Thurston 2006).

Buah dan sayur dahulu hanya dianggap sebagai pelengkap makanan, sekarang telah banyak dilakukan penelitian mengenai buah dan sayur, diketahui adanya zat kimia aktif dan zat nutrisi yang terkandung di dalamnya, disebut *phytochemicals* dan *phytonutrients*, yang berhubungan dengan berbagai manfaat

kesehatan, seperti pencegahan penyakit, pengobatan, sampai penyembuhan. Selain sumber fitokimia (*phytochemicals*) yang antara lain berkhasiat sebagai antikanker, buah dan sayur juga sumber serat, antioksidan, vitamin, mineral dan fitokimia seperti flavonoid dan polifenol (Dalimartha dan Adrian 2011).

Buah anggur (*Vitis vinifera* L.) salah satu tanaman buah yang banyak tersebar di dunia. Buah anggur bali atau lebih dikenal buah anggur hitam merupakan buah yang kurang diminati karena rasanya yang asam. Buah anggur kaya mengandung komponen aktif termasuk flavonoid, polifenol, antosianin, proantosianidin, prosianidin, resveratrol turunan stilbene (Nassiri dan Hosseinzadeh 2009).

Penelitian Soegihardjo dan Gustandy (2013) mengatakan antioksidan buah anggur bali menunjukkan angka IC_{50} sebesar 36,55 $\mu\text{g/ml}$ yang merupakan antioksidan kuat. Antioksidan sendiri bekerja secara sinergis menstabilkan radikal bebas yang berperan pada proses *photoaging*, karsinogenesis dan immunosupresi serta mencegah terjadinya stress oksidatif.

Peningkatan kadar ROS telah terdeteksi pada sel kanker karena aktivitas metabolik yang tinggi, pensinyalan seluler, aktivitas peroksisomal, disfungsi mitokondria, aktivasi onkogen, dan peningkatan aktivitas enzim oksidase, siklooksigenase, lipoksigenase, dan timidin fosforilase rangkaian transport elektron fosforilasi oksidatif dalam mitokondria menghasilkan ROS sebagai hasil samping yang tidak dapat dihindari, spesies oksigen reaktif memainkan peran penting pada setiap tahap perkembangan kanker, termasuk inisiasi, promosi, dan perkembangan. (Kumari *et al.* 2018).

Antioksidan memberikan sinyal kelangsungan hidup dan proliferasi yang penting bagi sel-sel kanker, sel-sel kanker bergantung pada peningkatan kapasitas antioksidan untuk mengatasi peningkatan kadar ROS dan inhibitor antioksidan mewakili strategi terapi yang menjanjikan dalam antikanker (Kumari *et al.* 2018)

Pengembangan obat antikanker berbahan alam menjadi sangat penting karena selama ini obat antikanker yang ada bersifat tidak selektif karena memiliki mekanisme kerja merusak DNA baik pada sel normal maupun sel kanker (Da'i *et*

al. 2004). Obat antikanker sendiri memiliki indeks selektivitas rendah, di samping itu timbulnya resistensi terhadap berbagai obat antikanker baru.

Selektivitas suatu obat dapat dijadikan tolak ukur baik dan buruknya suatu obat serta keamanannya terhadap sel normal, selektivitasnya dapat diukur dengan menghitung nilai indeks selektivitasnya yaitu dengan cara nilai IC_{50} sel normal (vero) dibagi dengan IC_{50} sel kanker, dikatakan mempunyai selektivitas yang tinggi apabila nilai $SI \geq 3$ dan dikatakan kurang efektif apabila nilai $SI < 3$ (Prayong 2008).

Penelitian ini dilakukan pengujian pada ekstrak hingga fraksi dari buah anggur bali dimana fraksinasi merupakan metode pemisahan komponen campuran yang berasal dari ekstrak hasil ekstraksi. Fraksinasi dilakukan untuk memisahkan golongan utama kandungan yang satu dari golongan utama yang lainnya berdasarkan perbedaan kepolaran (Harborne 1987).

Uji sitotoksik pada penelitian ini dilakukan dengan menggunakan metode MTT assay prinsipnya yaitu terjadinya reduksi garam kuning tetrazolium MTT (3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolium bromid) oleh sistem reduktase. Suksinat tetrazolium yang termasuk dalam rantai respirasi dalam mitokondria sel-sel yang hidup membentuk kristal formazan berwarna ungu dan tidak larut air, intensitas warna ungu semakin besar maka jumlah sel hidup makin banyak (CCRC 2009). Penelitian aktivitas sitotoksik ekstrak dan fraksi buah anggur bali terhadap sel kanker leher rahim (HeLa) belum pernah dilakukan, oleh karena itu peneliti ingin melakukan penelitian terkait aktivitas sitotoksik ekstrak dan fraksi buah anggur bali terhadap sel kanker leher rahim (HeLa) dengan menentukan parameter IC_{50} dan indeks selektivitasnya.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah dipaparkan, maka dapat dirumuskan permasalahan sebagai berikut :

Pertama, apakah ekstrak dan fraksi buah anggur bali memiliki aktivitas sitotoksik terhadap sel kanker leher rahim HeLa?

Kedua, fraksi manakah dari buah anggur bali yang memiliki efek sitotoksik paling kuat terhadap sel kanker leher rahim HeLa ?

Ketiga, berapakah indeks selektivitas ekstrak dan fraksi buah anggur bali dari kultur sel kanker leher rahim HeLa terhadap sel vero ?

C. Tujuan Penelitian

Tujuan dari dilakukannya penelitian ini adalah :

Pertama, untuk mengetahui efek sitotoksik dan nilai IC_{50} dari ekstrak dan fraksi buah anggur bali

Kedua, untuk mengetahui efek sitotoksik yang paling kuat antara fraksi non-polar, semi polar, dan polar dari buah anggur bali terhadap sel kanker leher rahim HeLa

Ketiga, untuk mengetahui indeks selektivitas ekstrak dan fraksi buah anggur bali dari kultur sel kanker leher rahim HeLa terhadap sel Vero

D. Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah tentang potensi senyawa antioksidan dari ekstrak dan fraksi buah anggur bali (*Vitis vinifera* L.) terhadap kultur sel kanker leher rahim HeLa, sehingga dapat digunakan sebagai informasi untuk penelitian lebih lanjut dan tambahan informasi mengenai manfaat tanaman kaya antioksidan dapat berguna bagi pencegahan dan pengobatan pada penyakit kanker khususnya kanker leher rahim.