

**UJI AKTIVITAS SITOTOKSIK EKSTRAK ETANOL DAN FRAKSI
DAGING BUAH SIRSAK (*Annona muricata L*) TERHADAP KULTUR SEL
KANKER SERVIKS (HeLa)**



Oleh :

Dyah Ayu Novitasari

22165028A

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA**

2020

**UJI AKTIVITAS SITOTOKSIK EKSTRAK ETANOL DAN FRAKSI
DAGING BUAH SIRSAK (*Annona muricata L*) TERHADAP KULTUR SEL
KANKER SERVIKS (HeLa)**

SKRIPSI

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

**Oleh:
Dyah Ayu Novitasari
22165028A**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2020**

PENGESAHAN SKRIPSI

Berjudul :

**UJI AKTIVITAS SITOTOKSIK EKSTRAK ETANOL DAN FRAKSI
DAGING BUAH SIRSAK (*Annona muricata* L) TERHADAP KULTUR SEL
KANKER SERVIKS (HeLa)**

Oleh :

**Dyah Ayu Novitasari
22165028A**

Dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi
Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi

Pada tanggal :
29 Juni 2020

Mengetahui,
Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi



Dekan,

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

Pembimbing

Dr. apt. Wiwin Herdwiani, M.Sc.

Pembimbing pendamping,

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

Penguji :

1. Dr. apt. Rina Herowati, S.Si., M.Si.
2. apt. Yane Dila Keswara, M.Sc.
3. apt. Taufik Turahman, M.Farm.
4. Dr. apt. Wiwin Herdwiani, M.Sc.

HALAMAN PERSEMBAHAN

“Sesungguhnya bersama kesukaran itu ada keringanan, karena itu bila kau sudah selesai (mengerjakan yang lain) dan berharaplah kepada tuhanmu.” (Q.5 Al Insyirah : 6-8)

Skripsi ini kupersembahkan untuk:

- ✓ Yang utama dari segalanya kepada Allah SWT, taburan kasih sayangmu. Atas karunia yang kau berikan hingga akhirnya skripsi sederhana ini dapat terselesaikan. Sholawat serta salam selalu tercurahkan kepada Rasulullah Muhammad SAW.
- ✓ Bapak dan Ibu tercinta, yang telah memberikan kasih dan sayang, dukungan serta cinta kasih yang diberikan yang tak terhingga dan tidak mungkin terbalas dengan selebar kata cinta dan persembahan ini.
- ✓ Kakak, Adek dan keluarga besar, terima kasih telah menjadi inspirasiku, pendorongku menjadi lebih dewasa, tempat untuk menuangkan segala rasa.
- ✓ Sahabat dan teman-teman angkatan S1 Farmasi 2016 khususnya Teori 5, terimakasih atas semangat dan do'anya.
- ✓ Almamater

“Teruslah bersinar layaknya bintang yang melakukan tugasnya. Meskipun bintang itu tahu bahwa lingkungan akan mempengaruhi cahayanya”

(Dyah AN)

KATA PENGANTAR

Puji syukur kehadiran Allah SWT atas rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul **“UJI AKTIVITAS SITOTOKSIK EKSTRAK ETANOL DAN FRAKSI DAGING BUAH SIRSAK (*Annona muricata* L) TERHADAP KULTUR SEL KANKER SERVIKS (HeLa)”** ini merupakan salah satu syarat untuk mencapai gelar kesarjanaan pada Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta.

Dalam penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan bimbingan dan dukungan dari berbagai pihak, maka pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih kepada :

1. Dr. Ir. Djoni Tarigan, MBA, selaku Rektor Universitas Setia Budi, Surakarta.
2. Prof. Dr. apt. R.A. Oetari, SU., M.M., M.Sc. selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi, Surakarta.
3. Dr. apt. Wiwin Herdwiani, M.Sc. selaku pembimbing utama yang dengan sabar meluangkan waktu, pengarahan dan dorongan semangat selama penulisan skripsi ini.
4. apt. Fransiska Leviana, S.Farm., M.Sc. selaku pembimbing pendamping yang dengan sabar meluangkan waktu, pengarahan dan dorongan semangat selama penulisan skripsi ini.
5. Tim penguji skripsi, penulis mengucapkan terimakasih atas masukan, kritik dan saran dalam penyusunan skripsi ini.
6. Bapak/Ibu Dosen serta rekan seprofesi di Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta yang telah memberikan bekal ilmu pengetahuan kepada penulis.
7. Karyawan dan staff Laboratorium Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta yang telah membantu dalam pengerjaan penelitian skripsi ini
8. Seluruh jajaran civitas Departemen Parasitologi UGM dan lembaga Cancer Chemoprevention Research Center UGM saya ucapkan terima kasih atas ketersediaanya membantu dalam praktikum.

9. Teruntuk yang sangat kucintai, Bapak, Ibu, Kakak, Adek dan Keluarga, yang senantiasa mendo'akan, memberi dukungan dalam segala bentuk dan kasih sayang
10. Teruntuk sahabat dan teman-teman Farmasi tercinta angkatan 2016 khususnya Tim Riset Antikanker (Feby Diara dan Sri Rahayu) yang telah berbagi kebersamaannya dalam susah dan senang sehingga terjaga rasa persaudaraan diantara kita
11. Semua rekan dan semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu atas segala bantuannya kepada penulis.

Penulis menyadari masih banyak kekurangan dan kelemahan dalam menyusun skripsi ini. Kritik dan saran dari siapapun yang bersifat membangun sangat penulis harapkan. Akhirnya penulis berharap semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi siapa saja yang mempelajarinya dan bermanfaat untuk masyarakat.

Surakarta, Juli 2020

Dyah Ayu Novitasari

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, Juli 2020



Dyah Ayu Novitasari

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
KATA PENGANTAR	iv
PERNYATAAN.....	vi
DAFTAR ISI.....	vii
DAFTAR GRAFIK.....	xiv
DAFTAR TABEL.....	xv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvi
DAFTAR SINGKATAN	xvii
INTISARI.....	xviii
ABSTRACT.....	xix
 BAB I PENDAHULUAN	 1
A. Latar Belakang.....	1
B. Rumusan Masalah	5
C. Tujuan Penelitian.....	5
D. Kegunaan Penelitian.....	5
 BAB II TINJAUAN PUSTAKA	 6
A. Tanaman Sirsak (<i>Annona muricata</i> L)	6
1. Sistematika tanaman.....	6
2. Nama daerah.....	6
3. Morfologi tanaman	7
3.1. Pohon.....	7
3.2. Daun.	7
3.3. Bunga.....	7
3.4. Buah.....	7
3.5. Biji.	8
4. Kandungan kimia	8
5. Kegunaan tanaman	9
B. Simplisia	10
1. Pengertian simplisia	10
1.1. Simplisia nabati.....	10
1.2. Simplisia hewani.....	10
1.3. Simplisia pelikan (mineral).....	10
2. Proses pembuatan simplisia.....	11

2.1.	Sortasi basah.	11
2.2.	Pencucian.	11
2.3.	Perajangan.	11
2.4.	Pengeringan.	12
2.5.	Sortasi kering.	12
2.6.	Penyimpanan.	12
3.	Penyerbukan simplisia	12
C.	Ekstraksi	13
1.	Definisi ekstraksi	13
2.	Macam-macam ekstraksi	13
2.1	Maserasi.	13
2.2	Perkolasi.	14
2.3	Soxhletasi.	14
2.4	Refluks.	15
2.5	Infudasi.	15
2.6	Destilasi uap air.	15
3.	Pelarut.	15
4.	Fraksinasi.	17
5.	Kromatografi lapis tipis (KLT)	18
D.	Kanker	18
1.	Definisi kanker	18
2.	Kanker serviks	19
3.	Pengobatan kanker	21
E.	Cisplatin.	24
F.	Siklus Sel	25
G.	Sel <i>HeLa</i>	28
H.	Sel Vero	28
I.	Uji Sitotoksitas Dengan Metode MTT Assay	29
J.	Indeks Selektivitas	30
K.	Landasan Teori	31
L.	Hipotesis	32
M.	Kerangka Pikir Penelitian	33
BAB III	METODE PENELITIAN	34
A.	Populasi Dan Sampel	34
B.	Variabel Penelitian	34
1.	Identifikasi variabel utama	34
2.	Klasifikasi variabel utama	34
3.	Definisi operasional variabel utama	35
C.	Tempat Penelitian	36
D.	Alat dan Bahan	36
1.	Alat	36
2.	Bahan	37
E.	Jalannya Penelitian	37
1.	Determinasi tumbuhan	37

2.	Pengumpulan, pengeringan, dan pembuatan serbuk daging buah sirsak	37
3.	Penetapan kadar kelembaban serbuk.....	38
4.	Pembuatan ekstrak etanol daging buah sirsak	38
5.	Pembuatan fraksi daging buah sirsak	38
6.	Uji kadar air ekstrak daging buah sirsak	39
7.	Identifikasi golongan senyawa kimia ekstrak etanol dan fraksi daging buah sirsak secara kualitatif (uji tabung).....	40
8.	Uji Sitotoksik.....	40
8.1	Sterilisasi <i>laminar air flow</i> (LAF).	40
8.2	Sterilisasi alat.	40
8.3	Pembuatan media (DMEM).	40
8.4	Pembuatan PBS (<i>Phosphat Buffered Saline</i>).	41
8.5	Pembuatan FBS (<i>Fetal Bovine Serum</i>) media penumbuh sel.	41
8.6	Pembuatan media stok (M199) dan media penumbuh sel vero.	41
8.7	Pembuatan larutan uji.	42
8.8	Preparasi sel	42
9.	Uji indeks selektivitas	45
F.	Analisis Data	45
G.	Jalannya Penelitian	47
BAB IV	HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....	51
1.	Determinasi tumbuhan	51
2.	Pengumpulan, pengeringan, dan pembuatan serbuk daging buah sirsak.....	51
3.	Penetapan kadar kelembaban serbuk daging buah sirsak.....	52
4.	Pembuatan ekstrak etanol daging buah sirsak.....	53
5.	Pembuatan fraksi daging buah sirsak	53
6.	Uji kadar air ekstrak daging buah sirsak	54
7.	Identifikasi golongan senyawa kimia ekstrak etanol dan fraksi daging buah sirsak secara kualitatif.....	54
8.	Uji sitotoksik ekstrak dan fraksi-fraksi daging buah sirsak dengan metode MTT <i>assay</i>	56
9.	Indeks selektivitas	68
BAB V	KESIMPULAN DAN SARAN	70
A.	KESIMPULAN	70
B.	SARAN.....	70
DAFTAR PUSTAKA		71
LAMPIRAN		77

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Buah sirsak	6
Gambar 2. Struktur umum <i>acetogenin</i>	9
Gambar 3. Struktur cisplatin	24
Gambar 4. Bentuk ikatan antara cisplatin dengan DNA	25
Gambar 5. Siklus Sel.....	26
Gambar 6. Skema bilik hitung	43
Gambar 7. Skema bagan jalannya penelitian.	47
Gambar 8. Pembuatan ekstrak etanol daging buah sirsak.....	48
Gambar 9. Pembuatan fraksi daging buah sirsak.	49
Gambar 10. Uji sitotoksik.	50
Gambar 11. Hasil pengamatan sel konfluen. (a) Morfologi sel Vero. (b) Morfologi sel HeLa.	58
Gambar 12. Morfologi sel HeLa setelah diberi perlakuan dan diinkubasi selama 24 jam (a) kontrol sel, (b) ekstrak etanol 70%, (c) fraksi <i>n</i> -heksan, (d) fraksi etil asetat, (e) fraksi air, (f) kontrol positif. (→) perubahan morfologi sel.	60

DAFTAR GRAFIK

	Halaman
Grafik 1. Hasil log konsentrasi ekstrak etanol 70% terhadap % viabilitas sel HeLa dan sel Vero.....	62
Grafik 2. Hasil log konsentrasi Fraksi <i>N</i> -Heksan terhadap % viabilitas sel HeLa dan sel Vero	63
Grafik 3. Hasil log konsentrasi Fraksi Etil Asetat terhadap % viabilitas sel HeLa dan sel Vero	64
Grafik 4. Hasil log konsentrasi Fraksi Air terhadap % viabilitas sel HeLa dan sel Vero.....	65
Grafik 5. Hasil log konsentrasi Cisplatin (kontrol positif) terhadap % viabilitas sel HeLa dan sel Vero.....	66

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Kandungan zat gizi dan serat pangan buah sirsak yang terdapat tiap 100 gram	8
Tabel 2. Nilai konstanta dielektrik berbagai zat pelarut.....	16
Tabel 3. Hasil pemeriksaan organoleptis serbuk daging buah sirsak.....	52
Tabel 4. Penetapan kadar kelembapan daging buah sirsak	52
Tabel 5. Hasil rendemen fraksi-fraksi daging buah sirsak.	54
Tabel 6. Hasil uji kadar air ekstrak daging buah sirsak.....	54
Tabel 7. Hasil identifikasi golongan senyawa ekstrak dan fraksi-fraksi daging buah sirsak.	55
Tabel 8. Hasil perhitungan % viabilitas ekstrak etanol daging buah sirsak terhadap sel HeLa dan sel Vero.....	61
Tabel 9. Hasil perhitungan % viabilitas fraksi <i>n</i> -heksan daging buah sirsak terhadap sel HeLa dan sel Vero.....	62
Tabel 10. Hasil perhitungan % viabilitas fraksi etil asetat daging buah sirsak terhadap sel HeLa dan sel Vero.....	63
Tabel 11. Hasil perhitungan % viabilitas fraksi air daging buah sirsak terhadap sel HeLa dan sel Vero.....	64
Tabel 12. Hasil perhitungan % viabilitas Cisplatin (kontrol positif) terhadap sel HeLa dan sel Vero.....	65
Tabel 13. Nilai IC ₅₀ sampel daging buah sirsak terhadap sel kanker serviks HeLa	66
Tabel 14. Indeks selektivitas ekstrak dan fraksi-fraksi daging buah sirsak	69

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Surat hasil determinasi tanaman	78
Lampiran 2. <i>Ethical clearance</i>	79
Lampiran 3. Surat izin praktek sitotoksik	80
Lampiran 4. Jalannya penelitian	81
Lampiran 5. Perhitungan rendemen	82
Lampiran 6. Perhitungan kadar air ekstrak daging buah sirsak	83
Lampiran 7. Hasil uji tabung ekstrak dan fraksi-fraksi daging buah sirsak.....	84
Lampiran 8. Perhitungan jumlah sel menggunakan <i>heamocytometer</i>	86
Lampiran 9. Perhitungan volume pemanenan sel	87
Lampiran 10. Pembuatan seri konsentrasi	88
Lampiran 11. Penimbangan berat bahan dan perhitungan volume sampel.....	90
Lampiran 12. Morfologi sampel uji terhadap sel HeLa dan sel Vero	91
Lampiran 13. Perhitungan IC ₅₀ ekstrak dan fraksi-fraksi daging buah sirsak	93
Lampiran 14. Perhitungan indeks selektivitas	103

DAFTAR SINGKATAN

DMSO	: Dimethyl Sulfoxide
FBS	: <i>Fetal Bovine Serum</i>
PBS	: <i>Phospat Buffer Saline</i>
MTT	: <i>3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difenil tetrazolium bromide</i>
SDS	: Sodium Dodesil Sulfat
DMEM	: <i>Dulbecco's Modified Eagle Medium</i>
LAF	: <i>Laminar Air Flow</i>
ELISA	: <i>Enzym-linked Immunosorbent Assay</i>
IC ₅₀	: <i>Inhibition Concentration 50</i>
NCI	: <i>National Cancer Institute</i>

INTISARI

Dyah, A., 2020. UJI AKTIVITAS SITOTOKSIK EKSTRAK ETANOL DAN FRAKSI DAGING BUAH SIRSAK (*Annona muricata* L) TERHADAP KULTUR SEL KANKER SERVIKS (HeLa). SKRIPSI. FAKULTAS FARMASI. UNIVERSITAS SETIA BUDI. SURAKARTA.

Daging buah sirsak (*Annona muricata* L) merupakan bagian dari keluarga *Annonaceae* berkhasiat sebagai antitumor, antiparasitik, pestisidal, antiprotozoal, anthelmintik, dan antimikrobia. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas sitotoksik ekstrak etanol dan fraksi daging buah sirsak, indeks selektivitas dan jenis fraksi yang paling poten dalam menekan pertumbuhan sel kanker serviks.

Daging buah sirsak diekstraksi menggunakan metode maserasi dengan pelarut etanol 70% dan difraksinasi menggunakan metode partisi cair-cair dengan pelarut *n*-heksan dan etil asetat. Uji aktivitas sitotoksik dilakukan menggunakan metode MTT (*Microculture Tetrazolium Technique*) dan cisplatin sebagai kontrol positif dengan seri konsentrasi 400; 200; 100; 50; 25 µg/mL. Nilai IC_{50} diperoleh dari persamaan regresi linier antara log konsentrasi vs % viabilitas sel, sedangkan indeks selektivitas diperoleh dari rasio IC_{50} sel vero dengan sel kanker.

Nilai IC_{50} fraksi etil asetat sebesar 83,1006 µg/mL menunjukkan aktivitas yang paling poten terhadap sel kanker serviks (HeLa) kemudian berturut-turut fraksi *n*-heksan dan ekstrak dengan nilai IC_{50} 924,5449 µg/mL dan 966,2256 µg/mL. Nilai selektivitas fraksi etil asetat sebesar 4,036, fraksi *n*-heksan sebesar 3,667, dan ekstrak etanol 70% sebesar 4,721 yang menunjukkan bahwa ekstrak etanol, fraksi *n*-heksan, dan fraksi etil asetat memiliki indeks selektivitas yang baik.

Kata Kunci : Daging buah sirsak (*Annona muricata* L), sitotoksik, indeks selektivitas, sel HeLa, fraksi *n*-heksan, fraksi etil asetat, dan fraksi air.

ABSTRACT

Dyah, A., 2020. CYTOTOXICS ACTIVITY TEST FROM EXTRACT ETHANOL AND FRACTIONS OF SOURSOP (*Annona muricata* L) ON CERVIX CANCER CELLS (HeLa), THESIS. FACULTY OF PHARMACY. SETIA BUDI UNIVERSITY. SURAKARTA.

Soursop (*Annona muricata* L) is a part of the *Annonaceae* family has a benefits as antitumor, antiparasitic, pestisidal, antiprototoal, anthelmintic, and antimicrobial. The research aims to identify the activity cytotoxics extract ethanol and fractions of soursop, selectivity index and type of fractions that are most effective inhibit the growth of cervix cancer cells.

Soursop were extracted using the maceration method with 70% ethanol solvent and fractionated using the liquid partition method with *n*-hexane, ethl acetate, and water solvent. Cytotoxic ativity tests were conducted using the method MTT (Microculture Tetrazolium Technique) and cisplatin as a positive control with a concentration series of 400; 200; 100; 50; 25 µg/mL. The IC₅₀ values is obtained from the liniear regression equation between the log concentration vs % cell viability, while selectivity index is obtained from the IC₅₀ ratio of cell vero with the cancer cell.

IC₅₀ value ethyl acetate fraction was 83,1006 µg/ml shows potential activity against cervical cancer cells (HeLa) then successively was *n*-hexane fraction 924,5449 µg/ml, and of extract ethanol was 966,2256 µg/ml. The selectivity value of ethyl acetate fraction is 4,036, *n*-hexane fraction 3,667, and extract ethanol 70% is 4,721 wich shows that extract ethanol 70%, *n*-heksan fraction, and ethyl acetate fractions have a good selectivity index

Key Word : Soursop (*Annona muricata* L), cytotoxic, selectivity index, HeLa cells, *n*-hexane fraction, ethyl acetate fraction, and water fraction.

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Kanker merupakan salah satu penyakit penyebab kematian utama di seluruh dunia. Kanker menjadi penyebab kematian sekitar 8,2 juta orang pada tahun 2012 (Globocan 2012). Kanker ditandai adanya pertumbuhan sel yang tidak terkendali dan memiliki kemampuan menyerang jaringan lokal kemudian menyebar ke bagian tubuh yang lain (Dipiro *et al.* 2016). Kanker terjadi akibat pertumbuhan dan penyebaran sel yang abnormal, hal ini disebabkan karena faktor eksternal antara lain rokok, infeksi suatu organisme/biologis, kimia, radiasi dan faktor internal seperti mutasi yang diturunkan, hormon, kondisi sistem imun dan mutasi yang disebabkan oleh faktor metabolisme (Jemal *et al.* 2011).

Data *Global Burden Cancer* (Globocan) tahun 2013 menyatakan bahwa angka kejadian penyakit kanker di Indonesia (136.2/100.000 penduduk) menempati urutan ke 8 di Asia Tenggara, sedangkan di Asia berada pada urutan ke 23. Berdasarkan data hasil riset kesehatan dasar yang dilakukan oleh Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan (Riskesdas) bahwa prevalensi kanker di Indonesia menunjukkan adanya peningkatan dari 1,4 per 1000 penduduk di tahun 2013 menjadi 1,79 per 1000 penduduk pada tahun 2018 (Depkes RI 2013).

Tingkat prevalensi kanker serviks di Indonesia yang menyerang perempuan yaitu sebesar 23,4 per 100.000 penduduk dengan rata-rata kematian 13,9 per 100.000 penduduk (Depkes RI 2013). Berdasarkan *International Agency for Research on Cancer* (IARC) (2012) kanker serviks menempati posisi kedua penderita terbanyak (16 per 100.000 perempuan) setelah kanker payudara (38 per 100.000 perempuan).

Pengobatan kanker dilakukan dengan empat cara utama yaitu pembedahan, radiasi, kemoterapi, dan terapi biologi (Dipiro *et al.* 2009). Kemoterapi adalah terapi dengan pemberian senyawa kimia (obat kanker) dengan tujuan untuk mengobati atau memperlambat pertumbuhan tumor atau mengurangi gejalanya (Lesnussa 2010). Akan tetapi penggunaan obat kemoterapi seringkali menyebabkan efek samping mulai dari yang ringan seperti: mual, muntah, dan diare hingga efek

samping berat seperti: supresi sumsum tulang, resistensi obat, lesi gastrointestinal, disfungsi neurologi, toksisitas jantung, dll (Nussbaumer *et al.* 2011).

Oleh karena itu, menarik untuk dilakukannya pengembangan agar memperoleh suatu agen antikanker baru dengan aktivitas yang efektif dan selektif serta aman bagi tubuh. Penggunaan tanaman obat sebagai pengobatan tradisional merupakan pilihan pengobatan yang semakin banyak peminatnya, terlebih tingginya kesadaran masyarakat untuk kembali ke alam dan juga karena penggunaannya yang relatif aman dan murah, bahkan dengan perkembangan yang ada, kini makin mendapat perhatian bagi alternatif pelayanan kesehatan. Dari berbagai penelitian, obat tradisional telah diakui keberadaannya oleh masyarakat, dengan demikian dapat meningkatkan manfaat tanaman bagi kesehatan dan menciptakan kondisi yang mendorong pengembangan obat tradisional (Hendrawati 2009).

Salah satu obat tradisional yang dipercaya oleh masyarakat berkhasiat dalam membunuh sel kanker adalah sirsak (*Annona muricata* L) (Wijaya 2012). Sirsak telah diteliti sejak tahun 1940 an, dimana semua bagian dari tanamannya dapat digunakan untuk pengobatan. Biji dan daun sirsak secara empiris telah digunakan sebagai antikanker (Evira 2013). Senyawa bioaktif yang berasal dari tanaman sirsak adalah *Annonaceous acetogenin*, telah lama diteliti dan terbukti bersifat antikanker, selain khasiatnya sebagai antiparasit, insektisida, anticacing, antibakteri, dan antivirus (Taylor 2002). Berdasarkan *National Cancer Institute* atau *National Institute of Health* (NIH), *Annonaceous acetogenins* secara selektif mampu menghambat pertumbuhan sel kanker dan sel tumor dengan menginhibisi sistem transport elektron dan oksidasi NADH dari metabolisme sel kanker pada kompleks 1 mitokondria sehingga pembentukan ATP dihambat dan menyebabkan berkurangnya jumlah ATP dan akhirnya menyebabkan apoptosis sel (Daddiouaissa & Amid 2018). Daging buah sirsak mengandung senyawa bioaktif seperti fenol, flavonoid, karoten, alkaloid, dan *acetogenin* (Luis M dan Efigenia 2019). Flavonoid memiliki aktivitas biologi sebagai antibakteri, antikolesterol, antihiperlipidemia, antivirus, antidiabetes, antiradang, dan antikanker (Neldawati *et al.* 2013). Flavonoid sebagai antikanker bekerja dengan menekan siklus sel dan regulasi

protein p53, menghambat *heat-shock* protein, menghambat *tyrosin kinase*, menghambat Ras protein dan menekan ekspresi Ras protein (Veeramuthu *et al.* 2017).

Senyawa aktif turunan *acetogenin* juga ditemukan pada penelitian yang dilakukan oleh Solaksono Sastrodiardjo dan Jerry Mc Lughlin pada tahun 1995 pada daun dan batang sirsak mampu membunuh lebih dari 12 jenis sel kanker (Giawa *et al.* 2013). Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa fraksi *n*-heksan daun sirsak mengandung flavonoid tinggi sehingga dapat menghambat proliferasi sel dan berpotensi sebagai antikanker pada sel kanker pankreas (CAPAN-1) (Norisham *et al.* 2015). Penelitian lain menyebutkan bahwa ekstrak etanol 70% daun sirsak memiliki aktivitas sitotoksik terhadap sel MCF-7 dengan nilai IC_{50} 14,68 $\mu\text{g/ml}$ (Endrini dkk 2014). Menurut penelitian yang dilakukan oleh Rachmani dan Suhesti (2012) yang dilakukan pada sel T47D, fraksi *n*-heksan dari ekstrak etanol memiliki aktivitas antikanker dengan nilai IC_{50} 143,077 $\mu\text{g/ml}$, fraksi kloroform memiliki IC_{50} 120,718 $\mu\text{g/ml}$, sedangkan pada fraksi etil asetat memiliki nilai IC_{50} 31,268 $\mu\text{g/ml}$, dan pada fraksi metanol diperoleh nilai 44,987 $\mu\text{g/ml}$. Pada sebuah penelitian juga menunjukkan bahwa ekstrak etanol biji sirsak mampu menghambat pertumbuhan sel kanker mamalia secara *in vitro* dengan potensi hambat tertinggi terhadap sel kanker servik (HeLa) sebesar $(8,906 \pm 4,497 \mu\text{g/ml})$ (Afrianti *et al.* 2014). Penelitian ekstrak kulit buah sirsak terhadap beberapa sel kanker manusia secara *in vitro* memiliki aktivitas terhadap sel T47D $92,650 \pm 1,777 \mu\text{g/ml}$, sel WiDr $151,721 \pm 1,961 \mu\text{g/ml}$, sel HeLa $137,759 \pm 2,542 \mu\text{g/ml}$, dan sel Raji $9,006 \pm 6,781 \mu\text{g/ml}$ (Farirahmanti 2014).

Berdasarkan penelitian sebelumnya, untuk menambah informasi terkait aktivitas sitotoksik daging buah sirsak maka akan dilakukan proses ekstraksi dan fraksinasi untuk mengetahui golongan senyawa yang terdapat didalamnya dan untuk mengetahui fraksi atau senyawa aktif pada daging buah sirsak yang berfungsi sebagai antikanker. Prinsip fraksinasi adalah dimana senyawa yang bersifat polar diekstraksi dengan pelarut polar sedangkan senyawa bersifat non polar diekstraksi dengan pelarut non polar (Harborne 1987). Tujuan fraksinasi adalah memisahkan

senyawa-senyawa berdasarkan tingkat kepolarannya menggunakan pelarut yang memiliki polaritas berbeda yaitu dengan pelarut *n*-heksan dan etil asetat.

Sampai saat ini di Indonesia belum diketahui pasti efek sitotoksik dari daging buah sirsak (*Annona muricata* L). Oleh sebab itu, peneliti ingin melakukan penelitian uji aktivitas sitotoksik ekstrak etanol dan fraksi daging buah sirsak terhadap kultur sel kanker serviks (HeLa). Penelitian dilakukan untuk menentukan aktivitas sitotoksik dari ekstrak etanol dan fraksi daging buah sirsak terhadap sel kanker serviks (HeLa) dengan menentukan parameter IC_{50} dan indeks selektivitasnya. Hasil penelitian dibuktikan berdasarkan reaksi reduksi reagen MTT (3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolium bromid) yang dikatalis oleh enzim suksinat *dehidrogenase* yang terdapat di dalam mitokondria sel hidup sehingga terbentuk kristal formazan berwarna ungu (Mosmann 1983). Sel-sel yang hidup membentuk kristal formazan berwarna ungu dan tidak larut air, intensitas warna ungu yang terbentuk proporsional dengan jumlah sel hidup. Jika intensitas warna ungu semakin besar, berarti jumlah sel hidup semakin banyak (Doyle & Griffiths 2000; Padmi 2008).

Berdasarkan data penelitian diharapkan nantinya diperoleh informasi mengenai aktivitas antikanker daging buah sirsak yang efektif dengan efek samping yang minimal, serta *outcome* yang positif untuk selanjutnya dikembangkan menjadi obat antikanker yang potensial dan selektif serta memberikan sumbangan ilmiah mengenai kegunaan tanaman sirsak sebagai antikanker.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang di atas maka perumusan masalah dalam penelitian ini sebagai berikut:

1. Berapakah nilai IC_{50} ekstrak etanol dan fraksi daging buah sirsak (*Annona muricata* L) terhadap kultur sel kanker serviks (HeLa)?
2. Manakah diantara ekstrak dan fraksi daging buah sirsak (*Annona muricata* L) yang memiliki efek sitotoksik paling poten terhadap kultur sel kanker serviks (HeLa)?
3. Berapakah nilai indeks selektivitas ekstrak etanol dan fraksi daging buah sirsak (*Annona muricata* L) terhadap sel Vero?
4. Senyawa aktif apakah yang terkandung dalam fraksi daging buah sirsak (*Annona muricata* L)?

C. Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah:

1. Untuk mengetahui nilai IC_{50} ekstrak etanol dan fraksi daging buah sirsak (*Annona muricata* L) terhadap kultur sel kanker serviks (HeLa)
2. Mengetahui efek sitotoksik paling poten diantara ekstrak dan fraksi daging buah sirsak (*Annona muricata* L) terhadap kultur sel kanker serviks (HeLa)
3. Menentukan nilai indeks selektivitas ekstrak dan fraksi daging buah sirsak (*Annona muricata* L) dari kultur sel HeLa terhadap sel vero
4. Mengetahui senyawa aktif yang terkandung dalam fraksi daging buah sirsak (*Annona muricata* L).

D. Kegunaan Penelitian

1. Penelitian ini dapat memberikan informasi ilmiah mengenai kemampuan ekstrak dan fraksi daging buah sirsak dalam aktivitas sitotoksiknya sebagai alternatif pengobatan kanker serviks
2. Penelitian ini dapat menambah sumber referensi untuk penelitian selanjutnya di Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta