



EKSTRAK ETANOL DAUN SIRIH *PIPER BETLE* SEBAGAI ANTIKANKER

Lucky Ikram Alfathany¹

¹ Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Corresponding Author: Lucky Ikram Alfathany, Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

E-mail: luckyikram99@gmail.com

Received 18 September, 2021; **Accepted** 24 September, 2021; **Online Published** 29 November, 2021

Abstract

Daun sirih (*Piper betle*) adalah tanaman obat-obatan tradisional yang banyak digunakan masyarakat Indonesia. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui efek antikanker dari ekstrak etanol daun sirih. Penelitian ini menggunakan metode observasional deskriptif melalui penelusuran pustaka (*literature review*). Sumber data yang digunakan berasal dari Pubmed, Elsevier dan Google Scholar. Berbagai penelitian menunjukkan bahwa daun sirih memiliki efek sitotoksik pada sel kanker contohnya pada sel kanker payudara T47D, sel kanker SCC-40 dan pada nanobiokonjugat daun sirih tidak ada penurunan viabilitas pada sel normal. Kandungan senyawa bioaktif golongan terpenoid, fenol, alkaloid pada daun sirih (*Piper betle*) memiliki efek sitotoksik pada sel kanker yang menyebabkan terjadinya apoptosis pada sel kanker.

Keywords: *Piper betle*, Daun sirih, Kanker, Antikanker, Eugenol

PENDAHULUAN

Kanker adalah sekelompok penyakit yang ditandai dengan pembelahan sel tidak terkontrol atau abnormal (Tortora, 2016). Kanker merupakan salah satu penyakit yang berbahaya dan banyak membunuh manusia. Baik di negara industri ataupun negara berkembang mengalami hal ini yang menyebabkan kanker penyebab kematian yang paling banyak di dunia. Kasus kanker yang dihadapi dunia pun banyak dilaporkan dan

mempunyai angka kematian yang tinggi (Al-Dimassi, et al., 2014). Dalam daftar *World Health Organization* (WHO) penyakit kanker masuk dalam urutan teratas dari kelompok penyakit (Mulyadi, 1997). Di Indonesia diperkirakan setiap tahunnya terdapat 100 penderita kanker yang baru dari setiap 100.000 penduduk menurut hasil dari survei kesehatan rumah tangga (Kementerian Kesehatan RI, 2020).

Beberapa faktor dapat mencetuskan sel normal kehilangan kendali dan menjadi kanker. Satu

penyebab adalah agen lingkungan yang masuk ke tubuh kita dan berpotensi menyebabkan kanker atau bersifat karsinogenik. Karsinogen mendorong terjadinya mutase, perubahan permanen pada sekuens basa DNA gen. *World Health Organization* (World Health Organization) memperkirakan bahwa karsinogen berkaitan dengan 60-90% kanker pada manusia. Contoh karsinogen adalah hidrokarbon yang ditemukan dalam tar rokok, gas radon dari tanah, dan radiasi ultraviolet (UV) pada sinar matahari (Tortora, 2016). Faktor yang dapat menyebabkan kanker dapat disebabkan dari luar yaitu sinar ultraviolet, radiasi, virus, radikal bebas, infeksi, rokok, dan bahan kimia dari kehidupan sehari-hari. Namun kanker juga bisa disebabkan oleh faktor genetik, hormonal, kejiwaan, dan antibodi (Utari, et al., 2013)

Penelitian di bidang farmasi akhir-akhir ini juga memiliki kecenderungan untuk meneliti khasiat tanaman tradisional yang diduga kuat memiliki aktivitas farmakologis. Beberapa peneliti melaporkan bahwa bahan-bahan dari tanaman memiliki potensi sebagai regulator negatif onkogen dan regulator positif gen suppressor, sehingga berpotensi sebagai antikanker (Cardenas et al., 1998).

Studi yang terdahulu menunjukkan bahwa daun sirih (*Piper betle*) mengandung banyak zat aktif seperti antikanker, antialergik, antimalaria, antifilarial, antibakteri, antioksidan, antidiabetic, insektisidal, dan aktivitas sitotoksik. Tanaman ini tersebar di Indonesia, Malaysia, Filipina, Thailand, Kamboja, Vietnam, dan India. (Patra et al, 2016). Senyawa sitotoksik adalah senyawa yang dapat bersifat toksik untuk menghambat dan

menghentikan pertumbuhan sel kanker (Zuhud, 2011). Oleh karena itu, biasanya uji sitotoksik dilakukan pada suatu ekstrak pada sel kanker..

Daun sirih mengandung beragam senyawa aktif biologis. Senyawa yang konsentrasinya tergantung pada varietas tanaman, musim dan iklim. Aroma daun sirih disebabkan oleh minyak atsiri, yang terdiri dari fenol dan terpena. Berbagai fitokimia yang ditemukan pada tanaman sirih adalah chavibetol, chavicol, hydroxychavicol, estragole, eugenol, methyl eugenol, hydroxycatechol, caryophyllene, eugenol metil eter, kadinena, γ -lakton, allyl catechol, p-cymene, cephadione A, asam dotriacontanoic, tritriacontane, p-cymene, terpinene eucalyptol, carvacrol, sesquiterpenes, cadinene, caryophyllene, asam dotriacontanoic, hentriacontane, pentatriacontane, asam stearat, n-triacontanol, triotnacontane, piperlonguminine, allylpyrocatechol diacetate, isoeugenol, 1, 8-cineol, α -pinene, β -pinene, sitosterol, β -sitosteryl palmitate, γ -sitosterol, stigmasterol, asam ursolat, asam ursolat 3 β -asetat (Sripradha, 2014). Fitokimia (dari kata Yunani phyto, artinya tanaman) adalah senyawa aktif secara biologis, senyawa kimia yang ditemukan secara alami pada tumbuhan, yang memberikan manfaat kesehatan bagi manusia lebih jauh daripada yang dikaitkan dengan makronutrien dan mikronutrien (Saxena, 2013)

Eugenol yang terkandung dari daun sirih diketahui memiliki efek sitotoksik pada sel kanker payudara, memicu terjadinya apoptosis sel kanker payudara, dan menghambat terjadinya proliferasi pada sel kanker payudara. Sehingga disimpulkan pada penelitian terdahulu bahwa eugenol dapat

menjadi agen anti kanker payudara yang kuat dengan efek samping yang lebih sedikit dibandingkan dengan agen kemoterapi klasik, dengan menargetkan jalur oncogenik E2F1 / survivin. Oleh karena itu, eugenol memerlukan penyelidikan lebih lanjut untuk potensi penggunaannya sebagai agen kemoterapi terhadap ER-negatif dan juga tumor yang rusak p53, yang masih prognosis buruk (Al-Sharif, 2013).

ISI

METODE PENELITIAN

Metode yang digunakan pada penelitian ini adalah observasional deskriptif melalui penelusuran pustaka (*literature review*). Sumber pustaka yang digunakan yaitu artikel-artikel penelitian mengenai aktivitas senyawa kimia yang terkandung dalam daun sirih (*Piper betle*) yang diterbitkan pada tahun 2010 hingga tahun 2020. Sumber data yang digunakan berasal dari Pubmed, Elsevier dan Google Scholar. Artikel tersebut dianalisis menggunakan metode *Systematic Literature Review* yaitu dengan mengumpulkan, mengevaluasi dan mengembangkan penelitian pada fokus topik tertentu.

HASIL

Pada penelitian Yuliani dkk pada tahun 2019, aktivitas sitotoksi ekstrak etanol daun sirih (*Piper betle*) terhadap sel T47D dilakukan dengan metode *Micro Culture Salt* (MTT). Dalam penelitian ini, ekstrak etanol daun sirih dan doksorubisin sebagai kontrol positif diuji aktivitas sitotoksiknya terhadap sel T47D. Ekstrak etanol daun sirih dibuat dengan konsentrasi ($\mu\text{g/mL}$) 25, 50, 100, 200, 400,

dan 800 sedangkan doksorubisin yang merupakan kontrol positif dibuat dengan konsentrasi 3,125, 6,25, 12,5, 25, 50, 100, 200. Didapatkan hasil, ekstrak etanol daun sirih dengan konsentrasi ($\mu\text{g/mL}$) 25 menghasilkan rata-rata sel hidup 83,48%, konsentrasi 50 menghasilkan rata-rata sel hidup 98,01%, konsentrasi 100 menghasilkan rata-rata sel hidup 91,22%, konsentrasi 200 menghasilkan rata-rata sel hidup 59,07%, konsentrasi 400 menghasilkan rata-rata sel hidup 21,27%, konsentrasi 800 menghasilkan rata-rata sel hidup 29,63% sedangkan doksorubisin dengan konsentrasi ($\mu\text{g/mL}$) 3,125 menghasilkan rata-rata sel hidup 67,7%, konsentrasi 6,25 menghasilkan rata-rata sel hidup 65,48%, konsentrasi 12,5 menghasilkan rata-rata sel hidup 63,72%, konsentrasi 25 menghasilkan rata-rata sel hidup, konsentrasi 59,12%, 50 menghasilkan rata-rata sel hidup 47,34%, konsentrasi 100 menghasilkan rata-rata sel hidup 27,07%, konsentrasi 200 menghasilkan rata-rata sel hidup 18,76%. Hasil uji menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun sirih maupun doksorubisin dapat menurunkan persentase sel hidup. Ekstrak etanol daun sirih mempunyai nilai IC_{50} sebesar 265,24 $\mu\text{g/mL}$ sedangkan nilai IC_{50} doksorubisin sebesar 24,77 $\mu\text{g/mL}$. Walaupun ekstrak etanol daun sirih mampu membunuh sel T47D, tetapi nilai IC_{50} -nya yang jauh lebih kecil dibandingkan nilai IC_{50} doksorubisin menunjukkan bahwa aktivitas sitotoksiknya terhadap sel T47D jauh lebih lemah dibandingkan doksorubisin.

Pada penelitian Preethi dkk pada tahun 2016, aktivitas antikanker silver nanobiokonjugat sintesis dari ekstrak daun sirih (*Piper betle*) dan senyawa

aktif eugenolnya. Nanobiokonjugat disintesis dengan menambahkan ekstrak metanol dari daun sirih atau 100µg eugenol murni dan diencerkan ke dalam larutan 1 mmol perak nitrat (Sigma) dengan perbandingan 10:90. Campuran ekstrak atau senyawa dan larutan perak nitrat dijemur di bawah sinar matahari terik (12500-13500 lux) selama 20 menit. Setelah periode pemaparan oleh sinar matahari, campuran disentrifugasi pada 3500g selama 20 menit dan dicuci tiga kali dengan air deionisasi. Nanobiokonjugat dikeringkan dan dilarutkan dalam DMSO.

Aktivitas antikanker dianalisis dengan viabilitas sel dan teknik pewarnaan. Viabilitas sel ditentukan dengan uji reduksi MTT [3(4,5 dimethyl-thiazol-2-yl)-2,5-difenil tetrazolium bromida dan apoptosis dievaluasi dengan metode pewarnaan AO/EtBr.

Uji MTT digunakan untuk menentukan pengaruh nanobiokonjugat perak pada kelangsungan hidup sel kanker mulut (KB) bersama dengan sel bukal yang tidak berubah atau sel bukal normal. Penelitian dengan dosis dan efek tergantung waktu nanobiokonjugat perak disintesis dari ekstrak daun sirih (PAgNP) dan eugenol (EAgNP). Berbagai macam nanobiokonjugat perak (2,5µg hingga 50µg/ml) dan ekstraknya saja. Berdasarkan laporan literatur 50µM/ml komponen aktif, eugenol digunakan dalam penelitian ini, pada periode paparan 24 jam. Pada penelitian viabilitas sel didapatkan hasil antara Ekstrak daun sirih (PE) dan nanokonjugat ekstrak daun sirih (PAgNP) dengan masing-masing konsentrasi 2,5µg PE 48% dan PAgNP 18%, viabilitas pada konsentrasi 5µg PE 40% dan PAgNP 16%, viabilitas pada konsentrasi 10µg PE 38% dan PAgNP 15%, viabilitas pada

konsentrasi 20µg PE 36% dan PAgNP 13%, viabilitas pada konsentrasi 30µg PE 35% dan PAgNP 12%, viabilitas pada konsentrasi 40µg PE 34% dan PAgNP 11%, viabilitas pada konsentrasi 50µg PE 33% dan PAgNP 10%. Pada komponen aktif eugenol (EU) dan biokonjugat eugenol (EAgNP), berdasarkan laporan literatur viabilitas pada komponen aktif eugenol dengan konsentrasi 50µM/ml dan 100µM/ml yaitu 45% dan 28% dan untuk viabilitas pada EAgNP dengan konsentrasi 2,5µg didapatkan 25%, konsentrasi 5µg - 10µg tidak terdapat perbedaan signifikan dengan viabilitas 15% dan pada konsentrasi 20 µg - 50 µg juga tidak terdapat perbedaan yg signifikan dengan viabilitas 10%. Ekstrak daun sirih, eugenol, dan nanobiokonjugatnya menunjukkan penurunan viabilitas sel kanker mulut yang bergantung pada dosis. Hasil penelitian menunjukkan bahwa viabilitas lebih rendah pada perlakuan kelompok nanobiokonjugat perak bila dibandingkan dengan ekstrak dan senyawanya saja. Pengamatan ini menunjukkan bahwa efek antikanker dari ekstrak daun sirih dan komponen fenolik aktifnya, eugenol, dapat ditingkatkan beberapa kali lipat dengan memberikannya sebagai nanobiokonjugat perak.

Berdasarkan hasil uji MTT, jenis kematian sel yang terjadi pada sel kanker dilihat dengan pewarnaan AO/EtBr menggunakan mikroskop fluoresen. Dari studi mikroskopis, dapat diamati bahwa jenis kematian sel yang diamati didominasi oleh apoptosis. Jumlah sel apoptosis per 100 sel dihitung pada setiap kelompok perlakuan, dan indeks apoptosis dihitung. Dari hasil penelitian diketahui bahwa ekstrak daun dan komponen aktifnya eugenol memediasi proses apoptosis,

sedangkan pada nanobiokonjugat rasio apoptosis meningkat secara signifikan.

Pada penelitian Atiya dkk pada tahun 2020, Dua turunan fenolik antikanker baru dari daun sirih (*Piper betle*), dilakukan analisis fitokimia ekstrak kloroform daun sirih (*Piper betle*) varian haldia dan varian maghai. Dalam penelitian ini, ditemukan dua turunan fenolik baru: 1-n decanoyl hydroxybenzoic acid/1-n-decanoyl phenol (H2) dan 3-butylphenol (M1) diisolasi dari fraksi larut kloroform P. betle L.var. daun haldia dan maghai. Senyawa hasil isolasi dikarakterisasi dengan menggunakan NMR 1D (¹H dan ¹³C) dan 2D (¹H-¹H COZYKandungan dan HMBC), serta menggunakan spektrofotometer ESI-MS, FT-IR dan HR-ESI-MS. Senyawa (H2 dan M1) telah diselidiki untuk aktivitas antioksidan radikal DPPH scavenging dan aktivitas sitotoksik terhadap sel kanker mulut manusia SCC-40 dan SCC-29B menggunakan uji SRB.

Metode SRB hanya membutuhkan peralatan sederhana dan reagen murah dan memungkinkan sejumlah besar sampel untuk diuji dalam beberapa hari. Oleh karena itu, uji SRB merupakan metode yang efisien dan sangat hemat biaya untuk skrining. Menurut AdvancedCentre for Treatment, Research and Education in Cancer (ACTREC), India, nilai GI50 20 lg/mL atau <20 lg/mL dianggap memiliki aktivitas sitotoksik in vitro. Senyawa baru H2 dan M1 ditemukan menunjukkan efek sitotoksik yang signifikan terhadap SCC-40 dan SCC-29B (garis sel kanker mulut manusia) dengan nilai GI50 24,08 dan 33,08 lg/mL untuk senyawa H2 dan 35,03 dan 47,06 lg/mL untuk M1, dibandingkan dengan DoxorubicinVR sebagai obat

sitotoksik standar dengan nilai GI50 <10 lg/mL. Telah dilaporkan sebelumnya bahwa aktivitas antioksidan terutama berasal dari senyawa dengan struktur fenolik, menentukan hubungan positif yang signifikan antara total fenolik dan aktivitas antioksidan. Alasan utama aktivitas antioksidan dalam hal proporsi adalah: jumlah dan posisi fenol hidroksil yang terikat pada kerangka karbon, sifat fisikokimia substituen lain, dan kemungkinan pembentukan ikatan hidrogen intramolekul. Diketahui dengan baik letak hidroksil fenolik berpengaruh terhadap besarnya aktivitas antioksidan. Dijelaskan juga bahwa senyawa yang mengandung hidroksil pada posisi para lebih poten daripada senyawa yang tersubstitusi dalam orto atau meta. Hubungan antara jumlah hidroksil fenolik dengan aktivitas antioksidan menunjukkan bahwa semakin besar jumlah gugus hidroksil semakin besar aktivitas antioksidannya. Pada senyawa yang mengandung gugus hidroksil yang terletak pada posisi orto dan/atau para merupakan agen antioksidan yang lebih poten karena resonansi yang melibatkan pasangan elektron p dan radikal fenoksil yang dihasilkan

PEMBAHASAN

Kanker merupakan penyakit yang mematikan hal ini disebabkan sel kanker dapat mengganggu fungsi organ dan sel kanker juga dapat merusak sel-sel normal dengan memblok nutrisi dan suplai oksigen, dan meningkatkan produk sisa.(Souhami, 2011). Pada kanker paru-paru sel kanker menggantikan sel-sel normal sehingga terjadi penurunan oksigen yang diserap dan jika terjadi infeksi pada paru-paru tubuh kita tidak mampu untuk melawan infeksi tersebut, pada kanker

saluran pencernaan juga membuat penyerapan nutrisi berkurang akibat sel kanker menggantikan sel-sel normal sedangkan pada kanker hati dapat mengganggu keseimbangan kimia pada tubuh yang dapat mengancam nyawa. (Souhami, 2011).

Terapi kanker dapat dilakukan dengan cara menghambat perkembangan sel kanker tersebut baik melalui pemacuan apoptosis dan penghambatan daur sel yang dapat teramati secara *in vitro*. Salah satu pengobatan kanker adalah menggunakan kemoterapi, agen / antigen kemoterapi pada awalnya diduga membunuh sel dengan menginduksi kerusakan metabolik yang *irreversible* yang berakibat kematian nekrosis sel target. Saat ini terlihat bahwa mekanisme primer kebanyakan agen kemoterapeutika dalam menginduksi kematian sel terjadi melalui penyimpangan fisiologi seluler yang berakibat terinduksinya apoptosis. (Parwata, 2014)

Pada penelitian yuliani dkk pada tahun 2019, disimpulkan bahwa Kemampuan ekstrak daun sirih untuk menurunkan persentase sel hidup disebabkan adanya metabolit sekunder yang terkandung di dalam ekstrak tersebut. Dalam penelitian ini, golongan senyawa di dalam ekstrak etanol daun sirih diidentifikasi menggunakan metode KLT, mengandung senyawa golongan terpenoid, fenol, saponin, tanin, alkaloid, dan glikosida jantung. Pada penelitian sebelumnya eugenol yang merupakan golongan fenol dan terkandung dari daun sirih diketahui memiliki efek sitotoksik pada sel kanker payudara, memicu terjadinya apoptosis sel kanker payudara. Sehingga disimpulkan pada penelitian terdahulu bahwa eugenol dapat menjadi agen anti kanker.

Pada penelitian Preethi dkk pada tahun 2016, membuat silver nanobiokonjugat sintesis dari ekstrak etanol daun sirih. Didapatkan kesimpulan sintesis nanobiokonjugat, yaitu ekstrak etanol daun sirih ditambahkan dengan larutan perak nitrat menghasilkan efek antikanker dari ekstrak daun sirih dan komponen fenolik aktifnya, eugenol, dapat ditingkatkan beberapa kali lipat dengan memberikannya sebagai nanobiokonjugat perak. Didapatkan juga senyawa nanobiokonjugat tidak menurunkan viabilitas sel normal.

Pada penelitian Atiya dkk pada tahun 2020, ditemukan dua turunan fenolik baru yaitu : 1-n-decanoyl hydroxy-benzoic acid/1-n-decanoyl phenol (H2) dan 3-butylphenol (M1) dan dua senyawa baru ini menunjukkan efek sitotoksik yang signifikan terhadap SCC-40.

SIMPULAN

Kandungan senyawa bioaktif golongan terpenoid, fenol, alkaloid pada daun sirih (*Piper betle*) memiliki efek sitotoksik pada sel kanker yang menyebabkan terjadinya apoptosis pada sel kanker. Pembentukan nanobiokonjugat silver dari ekstrak etanol daun sirih (*Piper betle*) juga memiliki efek sitotoksik dan tidak menurunkan viabilitas sel normal.

DAFTAR PUSTAKA

Al-Dimassi, S., Abou-Antoun, T., and El Sibai M. (2014). Cancer Cell Resistance Mechanisms: A Mini Review. *Clin Transl Oncol*, 16: 511–6

- Al-Sharif, I., Remmal, A., & Aboussekhra, A. (2013). *Eugenol triggers apoptosis in breast cancer cells through E2F1/survivin down-regulation*. *BMC cancer*, 13, 600. doi:10.1186/1471-2407-13-600
- Atiya A, Salim MA, Sinha BN, Ranjan Lal U.(2020). Two new anticancer phenolic derivatives from leaves of Piper betle Linn. *Nat Prod Res.* 7:1-9. doi: 10.1080/14786419.2020.1762186.
- Cardenas, E.E, Safrindson, A., Cutler, N.S, and Heitman, J., (1998), *Signal Transduction Cascades as Target for Therapeutic Intervention by Natural Products*, Tibtech, 16, 427-433.
- Kementrian Kesehatan RI. (2020). *Profil Kesehatan Indonesia 2019*. Jakarta: Kemenkes RI. Diakses pada tanggal 4 September 2021 dari <https://pusdatin.kemkes.go.id/resources/download/pusdatin/profil-kesehatan-indonesia/Profil-Kesehatan-indonesia-2019.pdf>
- Mulyadi, (1997), *Kanker (Karsinogen, Karsinogenesis dan Antikanker)*, Tiara Wacana, Yogyakarta.
- Patra, Biswajit & Das, Mihir & Kumar Dey, Surjendu. (2016). *A review on Piper betle L*. *Journal of Medicinal Plants Studies*. 185. 185-192.
- Parwata, I Made .(2014). *Kanker dan Antikanker*. Bali. FMIPA Universitas Udayana
- Preethi, Ramakrishnan & Padma, P. (2016). Anticancer activity of silver nanobioconjugates synthesized from Piper betle leaves extract and its active compound eugenol. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 8. 201. 10.22159/ijpps.2016.v8i9.12993.
- Saxena, Mamta & Jyoti, S & Nema, Rajeev & Dharmendra, S & Abhishek, G. (2013). *Phytochemistry of Medicinal Plants*. *J Pharm Phytochem*. 1. 168-182.
- R. Souhami and J. Tobias. (2011). *Cancer and its management*. Blackwell Publishing. Oxford.
- Sripradha, S., (2014). *Betel leaf-the green gold*. *J. Phamaceut. Sci. Res.*, 6: 36-37.
- Tortora, G. J, (2016), *Dasar Anatomi & Fisiologi : sistem organisasi, sistem penunjang & gerak, & sistem kontrol Ed. 13*. EGC, Jakarta.
- Utari, K., Nursafitri, E., Sari, A.I., et al. (2013). Kegunaan Daun Sirsak (*Annona muricata L.*) Untuk Membunuh Sel Kanker dan Pengganti Kemoterapi. *Jurnal Kesmadaska*, 4(2).
- Yuliani, R. Tyas, P.W. (2019). Aktivitas Sitotoksik Ekstrak Etanol Daun Sirih (*Piper betle*) Terhadap Sel T47D. *URECOL*, 9(1), 155-161.
- Zuhud, E. A., (2011), *Bukti Kedahsyatan Sirsak Menumpas Kanker*, AgromediaPustaka, Jakarta.