

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Tinjauan tentang Tanaman Srikaya (*Annona squamosa* L.)

2.1.1. Klasifikasi Srikaya

Kingdom : Plantae
Divisi : Spermatophyta
Sub Divisi : Angiospermae
Kelas : Dicotyledonae
Ordo : Ranunculales
Familia : Annonaceae
Genus : *Annona*
Spesies : *Annona squamosa* L.
(Depkes RI, 2001)



(a)



(b)



(c)

Gambar 2.1. Buah Srikaya (a), Biji Srikaya (b), Tanaman Srikaya (c)
(Deptan, 2013)

2.1.2. Nama Daerah Srikaya

Sumatra : Delima Bintang (Aceh), Serakaya (Lampung).
Jawa : Srikaya (Sunda dan Jawa Tengah), Sarikaya (Madura).
Bali : Silik.
Kalimantan : Sarikaya (Dayak).
Nusa Tenggara : Garano (Bima), Ata (Timor).
Sulawesi : Sirikaya (Gorontalo), Atis (Manado).
Maluku : Atisi (Halmahera), Atis (Ternate dan Tidore).
(Depkes RI, 2001)

2.1.3. Morfologi Tanaman Srikaya

Srikaya berupa tanaman perdu atau pohon dengan tinggi 2-7 meter. Daun elips memanjang sampai bentuk lanset tumpul, tepi rata. Bunga terletak berhadapan atau di samping daun. Daun kelopak berbentuk segitiga dan kecil. Daun mahkota yang terluar berdaging tebal berwarna dari putih sampai kuning, dengan pangkal yang berwarna ungu. Daun mahkota yang terdalam sangat kecil atau tidak ada. Benang sari banyak dan berwarna putih. Bakal buah banyak dan berwarna ungu tua. Kepala putik duduk rekat menjadi satu dan mudah rontok. Buah majemuk berbentuk bola dengan garis tengah antara 5-10 cm dan berkilin. Biji masak berwarna hitam mengkilat. Daging buah berwarna putih (Van Steenis, 2003).

2.1.4. Ekologi dan Penyebaran Tanaman Srikaya

Srikaya (*Annona squamosa* L.) tumbuh di dataran rendah sampai ketinggian 1.000 meter diatas permukaan laut, terutama pada daerah-daerah

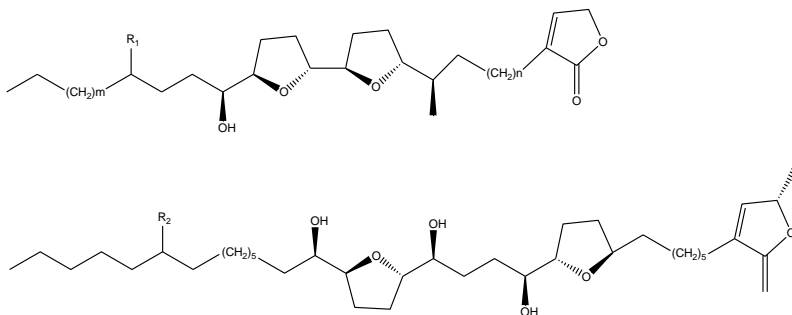
berpasir sampai tanah-tanah lempung berpasir dan dengan system drainase yang baik pada pH 5,5-7,4. Tumbuhan ini tumbuh baik di iklim panas, tidak terlalu dingin atau banyak hujan. Tumbuhan ini juga tumbuh baik pada berbagai kondisi tanah yang tergenang dan beradaptasi baik terhadap iklim lembab dan panas. Tumbuhan ini tahan kekeringan dan akan tumbuh subur bila mendapatkan pengairan yang cukup (Backer, 1963).

2.1.5. Budidaya Tanaman Srikaya

Tanaman srikaya (*Annona squamosa* L.) dapat dikembangkan dengan cara generatif dan vegetatif. Ditanam dengan jarak tanam 4x3 meter. Tanaman mulai berbuah pada umur 1-2 tahun dan untuk mendapatkan hasil yang maksimal tidak dilakukan pemangkasan. Buah lebat dicapai setelah tanaman berumur 3-4 tahun. Pemanenan terbaik dilakukan pada saat buah berwarna kekuningan atau sekitar 110-120 hari setelah berbunga (Sastrahidayat, 1991).

2.1.6. Kandungan Kimia Srikaya

Isolat yang pernah dilaporkan terdapat dalam biji srikaya (*Annona squamosa* L.) adalah senyawa-senyawa asetogenin annonaceae yaitu : Annosquacin A, Annosquacin B, Annosquacin C, Annosquacin D, Annosquatin A, Annosquatin B. Keenam senyawa tersebut merupakan golongan senyawa asetogenin annonaceae dan memiliki aktivitas sebagai antikanker (Chen *et al*, 2012).



	m	n	R ₁	R ₂
Annosquacin A	7	7	H	-
Annosquacin B	9	7	H	-
Annosquacin C	9	7	OH	-
Annosquacin D	7	9	H	-
Annosquatin A	-	-	-	H
Annosquatin B	-	-	-	OH

Gambar 2.2 Struktur dari Senyawa-Senyawa Asetogenin Annonaceae
(Chen *et al.*, 2012)

2.1.7. Khasiat Srikaya

Dalam dunia pengobatan, bagian daun, biji, batang dan akar dari tanaman srikaya (*Annona squamosa* L.) telah dilaporkan memiliki kegunaan dalam bidang pengobatan. Daging buahnya dapat digunakan sebagai astringen, bijinya dipercaya memiliki aktivitas sebagai antifertilitas, akarnya memiliki aktivitas sebagai laksansia, daunnya digunakan sebagai antelmintik, pengobatan kanker dan juga untuk permasalahan pada kulit seperti radang dan untuk menghindari gigitan serangga, kulit kayunya dapat digunakan sebagai obat sakit gigi (Saha, 2011).

2.2. Tinjauan tentang Asetogenin Annonaceae

Asetogenin Annonaceae (ACGs) adalah senyawa dari produk herbal yang dikandung secara khas oleh tanaman dari familia Annonaceae. Asetogenin Annonaceae memiliki efek sitotoksik yang signifikan pada sel kanker manusia pada uji secara in vitro (Kojima dan Tanaka, 2009).

Struktur dari Asetogenin Annonacea bersifat khas pada yaitu dengan struktur rantai karbon berjumlah 32 atau 34 yang linier ditambah dengan beberapa gugus seperti hidroksi, keton, epoksid, tetrahidrofuran (THF) dan tetrahidropiran (THP) (Li *et al.*, 2008). Berdasarkan jumlah dan lokasi dari cincin tetrahidrofuran, Asetogenin Annonaceae diklasifikasikan menjadi tiga tipe yaitu bis-tetrahidrofuran, mono-tetrahidrofuran, dan non-tetrahidrofuran (Bermejo *et al.*, 2005).

Asetogenin Annonaceae diketahui memiliki efek sitotoksik yang poten dengan merusak rantai respiratori sel yaitu pada mitokondria kompleks I (dehidrogenase NADH) (Efremov *et al.*, 2010).

Pada uji in vitro menunjukkan bahwa bis-tetrahidrofuran ACGs yang terletak berdekatan adalah golongan yang paling poten lalu dilanjutkan dengan bis-tetrahidrofuran yang tidak berdekatan ACGs, mono-tetrahidrofuran ACGs dan non-tetrahidrofuran ACGs (Chen *et al.*, 2013).

2.3. Tinjauan tentang Simplisia dan Ekstrak

2.3.1. Definisi Simplisia

Simplisia adalah bahan alam yang digunakan sebagai obat yang belum mengalami pengolahan apapun juga, kecuali dinyatakan lain berupa bahan yang telah dikeringkan. Simplisia nabati adalah simplisia berupa tanaman utuh, bagian tanaman dan eksudat tanaman (Depkes RI, 1979).

2.3.2. Definisi Ekstrak

Ekstrak adalah sediaan pekat yang diperoleh dengan mengekstraksi zat aktif dari simplisia nabati atau simplisia hewani menggunakan pelarut yang sesuai, kemudian semua atau hamper semua pelarut diuapkan dan massa atau serbuk yang tersisa diperlakukan sedemikian hingga memenuhi baku yang telah ditetapkan (Depkes RI, 1995).

2.3.3. Definisi Ekstraksi

Ekstraksi adalah proses dimana senyawa yang diharapkan dari tanaman diambil menggunakan pelarut. Cara utama dari ekstraksi molekul organik untuk kepentingan penelitian biologi dan medis adalah melibatkan pemecahan sel. Pecahnya sel dapat dilakukan dengan berbagai cara, metode tergantung dari jenis jaringan yang digunakan (Raaman, 2006).

2.3.4. Metode Umum Ekstraksi

2.3.4.1. Maserasi

Metode ini melibatkan perendaman bahan tanaman dalam pelarut organik. Pelarut kemudian diuapkan. Komponen yang dikehendaki kemudian didapatkan dengan penekanan atau sentrifugasi (Raaman, 2006).

2.3.4.2. Perkolasi

Bahan tanaman dibasahi dengan palarut dan dibiarkan mengembang sebelum ditempatkan dalam salah satu ruang seri perkolasi. Bahan tersebut berulang kali dibilas dengan pelarut sampai semua bahan aktif didapatkan. Metode ini lebih efektif dalam memperoleh bahan aktif daripada teknik maserasi (Raaman, 2006).

2.3.4.3. Destilasi Uap

Bahan tanaman diisikan pada pelat berlubang di dalam tanki silinder dan uap diinjeksikan dari bawah. Uap akan melarutkan komponen yang diinginkan dari tanaman tersebut yang kemudian dialirkan dalam kondenser yang mengkondensasikannya menjadi cair kembali. Kondensat kemudian masuk ke labu penampung. Distilasi selesai ketika tidak ada lagi ekstrak yang terdapat pada kondensat. Air dapat digunakan kembali dan ekstrak dimurnikan dengan sentrifugasi dan filtrasi (Raaman, 2006).

2.3.4.4. Soxhlet Extractor

Soxhlet terdiri dari labu tertutup yang memiliki kondensor terbalik yang mengarah kembali pada labu. Kondensor dialiri air dari bawah ke atas untuk menjaga kondensor tetap dingin. Tepat di bawah kondensor, serbuk bahan tanaman ditempatkan dalam keranjang soxhlet. Pelarut yang ada di labu di bawah keranjang soxhlet kemudian dipanaskan sampai menguap. Uap dari pelarut segera dikondensasikan kembali menjadi cairan, segera setelah masuk ke pipa kondenser. Kondensat pelarut jatuh ke atas keranjang soxhlet menjenuhkan serbuk bahan alam yang diekstraksi. Pelarut mengalir ke dalam keranjang soxhlet dan keluar melalui lubang di bawahnya menuju ke dalam labu. Pelarut sarat ekstrak yang jatuh dari keranjang soxhlet berwarna gelap, dan akan menjadi semakin jernih dimana bahan tanaman telah tercuci dan proses ekstraksi berakhir (Raaman, 2006).

2.4. Tinjauan Skrining Fitokimia

Skrining fitokimia adalah suatu penelitian pendahuluan yang dilakukan untuk mendapatkan gambaran mengenai zat yang dikandung suatu tumbuhan dalam waktu singkat. Skrining fitokimia dapat dilakukan

dengan menggunakan beberapa cara yaitu reaksi warna, pengendapan, atau kromatografi lapis tipis terhadap ekstrak untuk mengetahui golongan kandungan tanaman yang terlarut di dalamnya. Zat kandungan yang diteliti meliputi senyawa-senyawa alkaloida, glikosida saponin, glikosida antrakinon, flavonoid, steroid, dan triterpen (Harborne, 1987).

2.5. Tinjauan tentang Kanker

Kanker adalah gangguan proliferasi sel melibatkan pemburukan yang ditandai dari peristiwa yang meliputi proliferasi sel yang tidak terkendali, morfologi dan seluler transformasi, angiogenesis, disregulasi apoptosis, peningkatan aktivitas invasif dan subsekuen lokal serta metastasis (Lin dan Karin, 2007).

Tumor terdapat dua macam yaitu tumor jinak dan tumor ganas. Tumor jinak hanya tumbuh dan membesar, tidak terlalu berbahaya, dan tidak menyebar ke luar jaringan. Tumor ganas adalah kanker yang tumbuh dengan cepat dan tidak terkendali serta merusak jaringan lainnya. Tumor dalam bahasa latin adalah pembengkakan, menunjuk massa jaringan yang tidak normal, tetapi dapat berupa ganas (bersifat kanker) atau jinak (tidak bersifat kanker). Hanya tumor ganas yang mampu menyerang jaringan lainnya ataupun bermetastasis. Kanker dapat menyebar melalui kelenjar getah bening maupun pembuluh darah ke organ lain (Liao, 2007).

Sekelompok sel tumor dan sel induk tumor mempertahankan kemampuan untuk menjalani proliferasi berulang serta bermigrasi ke organ lain dalam tubuh, proses ini disebut metastasis. Keberadaan kumpulan sel ini ditandai dengan kelainan kromosom yang mencerminkan ketidakstabilan genetik. Ketidakstabilan genetik ini juga dapat memungkinkan mereka menjadi resisten terhadap kemoterapi dan radioterapi. Serangkaian proses

metastasis dan infasif yang berhubungan dengan kanker dapat mengakibatkan kematian, kecuali neoplasma dapat diberantas dengan pengobatan (Katzung *et al.*, 2009).

Kanker di dunia telah berkembang dan semakin banyak jenisnya, antara lain kanker serviks, kanker payudara, kanker kolon, kanker faring, kanker hati, kanker pankreas, kanker paru-paru, dan lainnya (Siegel, 2013).

2.5.1. Kanker Payudara

Kanker payudara adalah kanker yang paling sering didiagnosis dan merupakan penyebab utama kematian akibat kanker pada wanita di seluruh dunia. Kanker payudara mencakup 22% dari (wanita) kasus baru kanker dan 15% kematian akibat kanker pada tahun 2008. Tingkat kematian di Indonesia adalah yang paling tinggi.

Di negara-negara berpenghasilan rendah di Asia Tenggara, kanker payudara pada wanita berkembang pada usia relatif muda (di bawah 50 tahun) (Kimman *et al.*, 2012). Faktor resiko kanker payudara adalah jenis kelamin (wanita 100 kali lebih beresiko daripada pria), usia, riwayat tumor pada payudara, produksi hormon esterogen atau progesteron yang berlebihan, menstruasi dini (di bawah 13 tahun), tidak memiliki anak sampai usia 30 tahun dan menopause di atas usia 50 tahun. (Richie dan Swanson, 2003)

2.5.2. Kanker Kolon

Kanker kolon adalah ketiga yang paling umum didiagnosis pada laki-laki dan perempuan di Asia Tenggara, dengan 68.811 kasus kanker baru dan 44.280 kematian diperkirakan telah terjadi pada tahun 2008. Indonesia menduduki peringkat ke empat tertinggi setelah Singapura,

Brunei, dan Malaysia. Peningkatan tingkat kanker kolorektal dianggap mencerminkan perubahan dalam pola diet, obesitas, dan tingkat merokok, sering terlihat pada tingkat ekonomi Negara (Kimman *et al.*, 2012).

Secara klasik, kanker kolon diyakini berkembang dari suatu adenoma, yang disebut *adenoma-carcinoma sequence*. Transformasi ganas epitel terjadi setelah sel mengalami ketidakstabilan genomik, yang mempromosikan akumulasi perubahan genetik dan epigenetik tanpa perubahan fenotip yang jelas. Ketidakstabilan genomik merupakan prasyarat terjadinya kanker kolon, yang memungkinkan beberapa adalah mutasi genetik bertahap. Ada dua jalur yang berbeda yang ditandai ketidakstabilan genomik, yaitu jalur ketidakstabilan mikrosatelit (MSI) dan ketidakstabilan kromosom (CIN).

Kanker kolorektal adalah penyakit heterogen dan mungkin timbul melalui setidaknya tiga jalur utama, yaitu kanker sporadis, keturunan dan peradangan terkait. Jalur-jalur ini memberikan perubahan genetik yang berbeda meskipun mungkin memiliki mutasi umum yang sama (Abdullah *et al.*, 2012).

Kanker kolon stadium awal biasanya tidak mempunyai gejala. Gejala yang muncul pada stadium lebih lanjut yang mungkin terjadi adalah pendarahan pada rektum, pendarahan saat buang air besar, perubahan kebiasaan usus, kram pada perut bagian bawah. Faktor resiko dari kanker kolon adalah keturunan (kurang dari 10% kanker kolon disebabkan oleh keturunan mutasi gen), riwayat polip kolon, inflamasi usus, obesitas, kurang aktivitas fisik, konsumsi makanan berlemak, rokok dan konsumsi alkohol (American Cancer Society, 2008).

2.5.3. Kanker Serviks

Kanker serviks adalah kanker kedua yang paling banyak didiagnosis dan merupakan penyebab ketiga kematian akibat kanker pada wanita di Asia Tenggara, terhitung dari 11% jumlah kasus kanker baru dan 9% kasus kematian akibat kanker pada wanita pada tahun 2008. Seperti kanker payudara, kanker serviks berkembang pada usia wanita relatif muda (di bawah 50 tahun). Beban terhadap kanker serviks di negara-negara berkembang tampaknya disebabkan oleh kombinasi faktor kurang luasnya skrining dan fasilitas pengobatan, dan proporsi yang lebih besar dari persisten infeksi *Human Papilloma Virus* (HPV). (Kimman *et al.*, 2012)

Ada dua tipe kanker serviks : kanker sel squamosa dan adenokarsinoma. Kurang lebih 90% kanker serviks adalah kanker sel squamosa pada permukaan eksoserviks. Jenis kedua adalah adenokarsinoma, yang berkembang dari mukosa yang memproduksi sel glandular dari endoserviks.

Faktor resiko dari kanker serviks antara lain adalah infeksi Human Papilloma Virus (HPV), rokok, *immunosuppression*, infeksi bakteri klamidia, konsumsi makanan rendah sayur, penggunaan kontrasepsi oral, kehamilan di usia dini, kehamilan berulang dalam jangka waktu yang singkat, penggunaan dietilstilbestrol (hormon yang digunakan untuk mencegah keguguran), kemiskinan, dan riwayat keluarga dengan kanker serviks.

Penderita dengan kanker serviks stadium awal biasanya tidak memiliki gejala kelainan sampai kanker menjadi infasif dan tumbuh berkembang di jaringan. Dalam hal ini gejala yang mungkin timbul adalah pendarahan tidak normal dari vagina (biasanya setelah berhubungan

seksual) dan rasa sakit saat berhubungan seksual. (*American Cancer Society*, 2008)

2.5.4. Kanker Nasofaring

Kanker nasofaring adalah kanker yang tumbuh pada jaringan di rongga faring. Faring adalah saluran yang terdapat di dalam leher yang di mulai dari belakang hidung sampai laring dan esofagus. Nasofaring adalah bagian faring yang berada belakang hidung menuju pangkal tengkorak (*National Cancer Institue*, 2013).

Pada banyak kasus, kanker nasofaring banyak terdapat pada ras mongoloid yaitu Cina, Thailand, Malaysia, dan juga Indonesia. Pada ras kulit putih jenis kanker ini jarang ditemui. Kanker ini ditemukan dua kali lebih banyak pada wanita. Selain itu kanker nasofaring merupakan jenis kanker yang diturunkan secara genetik (*America Cancer Society*, 2013).

Berdasarkan hasil penelitian konsumsi dari makanan laut dan daging yang diasinkan meningkatkan faktr resiko terhadap terjadinya kanker nasofaring. Akan tetapi dengan diet sayur dan buah-buahan dapat menurunkan resiko terhadap kanker nasofaring. Hampir seluruh sel kanker nasofaring membawa virus Epstein-Barr, dan sebagian besar penderita kanker nasofaring terinfeksi oleh virus ini dalam darahnya. Hubungan antara infeksi virus Epstein-Barr dan kanker nasofaring sangat kompleks dan sampai saat ini masih belum dapat teridentifikasi (*American Cancer Society*, 2013).

2.6. Tinjauan tentang Sel Kanker

2.6.1. Sel Kanker Payudara (T47D)

Sel T47D merupakan *continous cell line* yang diisolasi dari jaringan tumor duktal payudara wanita berusia 54 tahun. Continous cell line sering dipakai dalam penelitian kanker secara *in vitro* karena mudah penangannya, memiliki kemampuan replikasi yang tidak terbatas, homogenitas yang tinggi serta mudah diganti dengan frozen stock jika terjadi kontaminasi (Burdall *et al.*, 2003).

Sel T47D memiliki morfologi seperti sel epitel. Sel ini dikultur dalam media DMEM + 10% FBS + 2 Mm L-Glutamin, diinkubasi dalam CO₂ incubator 5% dalam suhu 37° C (Abcam, 2007).

2.6.2. Sel Kanker Kolon (WiDr)

Sel WiDr merupakan sel kanker kolon manusia yang diisolasi dari kolon seorang wanita berusia 78 tahun. Sel WiDr merupakan turunan sel kanker kolon yang lain yakni sel HT-29 (Chen *et al.*, 1987). Sel WiDr memproduksi antigen karsinoembrionik dan memerlukan rentang waktu sekitar 15 jam untuk dapat menyelesaikan 1 daur sel. Salah satu karakteristik dari sel WiDr ini adalah ekspresi siklooksigenase-2 (COX-2) yang tinggi yang memacu proliferasi sel WiDr (Palozza *et al.*, 2005).

2.6.3. Sel Kanker Serviks (HeLa)

Sel HeLa merupakan *continous cell lines* yang tumbuh sebagai sel yang semi melekat. Sel HeLa diturunkan dari sel epitel kanker leher rahim (*serviks*) manusia. Sel ini diisolasi sejak tahun 1951 dari rahim wanita pertama penderita kanker leher rahim, berasal dari Baltimore, USA yang bernama Henrietta Lack yang saat itu berusia 31 tahun (Padmi, 2008). Sel

HeLa merupakan sel kanker leher rahim akibat infeksi Human Papillomavirus (HPV 18) sehingga mempunyai sifat yang berbeda dengan sel leher rahim normal.

2.6.4. Sel Kanker Nasofaring (Raji)

Sel Raji adalah sel yang berasal dari kultur *cell line* limfoblastoid yang diturunkan dari limfoma Burkitt. Burkitt merupakan sejenis kanker yang terdapat pada system limfa khususnya pada limfosit B (Abcam, 2013). Sel raji telah ditemukan sejak tahun 1963 yang diperoleh dari rahang kiri anak lelaki dari afrika yang saat itu mempunyai limfoma Burkitt (Mondofacto, 2013).

2.7. Tinjauan Uji Sitotoksitas

Uji sitotoksik digunakan untuk memprediksi keberadaan obat sitotoksik baru dari bahan alam yang berpotensi sebagai anti kanker. Adapun dasar dari percobaan ini antara lain, bahwa sistem penetapan aktivitas biologi akan menghasilkan kurva dosis respon dan kriteria respon yang seharusnya menunjukkan hubungan lurus dengan jumlah sel. Informasi yang didapat dari kurva seharusnya berhubungan dengan efek *in vivo* dari obat sitotoksik yang sama (Padmi, 2008).

Uji sitotoksitas secara *in vitro* menggunakan kultur sel untuk mendeteksi adanya aktivitas antikanker dari suatu senyawa. Penggunaan uji sitotoksitas pada suatu sel merupakan salah satu cara penetapan awal untuk mendapatkan obat-obat yang sitotoksik. Sistem ini merupakan uji kualitatif dengan cara menetapkan kematian sel. Akhir dari uji sitotoksik dapat memberikan informasi konsentrasi obat yang masih memungkinkan sel mampu bertahan hidup (Doyle and Griffiths, 2000).

Metode uji sitotoksik yang akan digunakan dalam penelitian ini adalah metode MTT, dimana prinsip kerjanya adalah terjadinya reduksi garam kuning tetrazolium MTT 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. Penambahan *reagen stopper* (bersifat detergenik) akan melarutkan kristal berwarna ini yang kemudian diukur absorbansinya menggunakan *ELISA reader*. Intensitas warna ungu yang terbentuk proporsional dengan jumlah sel yang hidup. Sehingga jika intensitas warna ungu semakin besar, maka berarti jumlah sel hidup semakin banyak (Fresney, 2005).

