

BAB 2**TINJAUAN PUSTAKA****2.1 Kanker Serviks****2.1.1 Definisi**

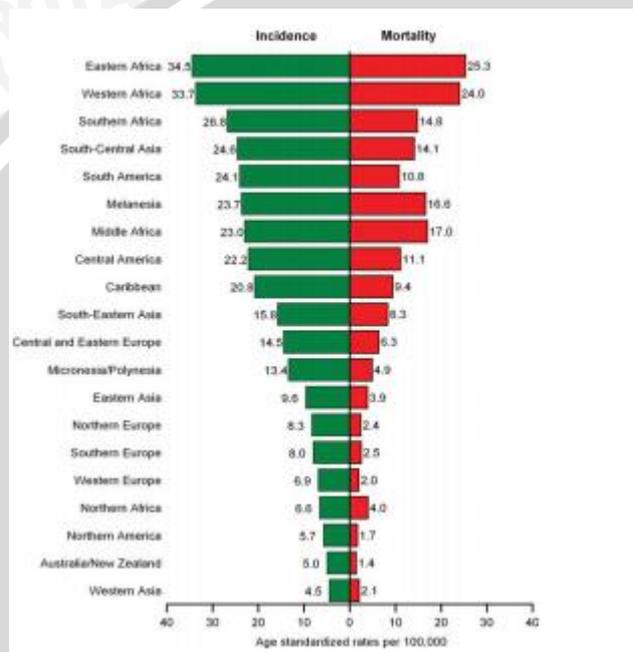
Kanker merupakan sel yang tumbuh secara abnormal dan terus tumbuh membentuk sel baru. Sel kanker juga dapat menyerang sel dari jaringan disekitar. Sel menjadi sel kanker dikarenakan kerusakan dari DNA, pada sel normal ketika DNA mengalami kerusakan maka sel lain akan memperbaiki kerusakan tersebut sedangkan pada sel kanker kerusakan pada DNA tidak mengalami perbaikan sehingga akan terus berproliferasi (ACS, 2013).

Kanker serviks merupakan kanker yang terdapat pada serviks yaitu bagian dari uterus yang berada paling di bawah dan biasanya disebut dengan serviks uteri. Serviks menghubungkan bagian uterus dengan vagina, bagian serviks yang berada pada bagian dalam disebut dengan endoserviks dan bagian yang dekat dengan vagina disebut dengan bagian eksoserviks atau ekstoserviks. Terdapat dua tipe dari sel dari serviks yaitu sel skuamosa dan sel glandular. Terdapat dua tipe kanker serviks yaitu karsinoma sel skuamosa dan adenokarsinoma. Tipe karsinoma sel skuamosa menempati 80%-90% Kasus dari kanker serviks (ACS, 2013).

2.1.2 Epidemiologi

Kanker serviks merupakan kanker dengan urutan ketiga yang paling sering didiagnosis dan urutan keempat penyebab utama kematian pada wanita di seluruh dunia. Angka kejadian kanker serviks yaitu 9% dari 529.000 total kasus kanker baru

dan 8% dari 275.000 jumlah kematian akibat kanker pada perempuan pada tahun 2008. Lebih dari 85% kasus, kematian yang banyak terjadi akibat kanker serviks adalah di negara berkembang (Jemal, 2011). Asosiasi Patologi Anatomi Indonesia bekerjasama dengan Perhimpunan Kanker Indonesia mencatat 2532 kasus kanker servik pada tahun 2002 (Aziz, 2009).



**Gambar 2.1. Angka Kejadian Kanker Serviks Dan Angka Kematian
Di Dunia-Umur (Jemal, 2011)**

2.1.3 Faktor Resiko

Terdapat beberapa faktor resiko yang dapat menyebabkan terjadinya kanker serviks. Kejadian wanita tanpa adanya faktor resiko jarang berkembang kanker serviks. Faktor resiko dapat dibagi dalam beberapa kategori yaitu faktor resiko yang dapat dicegah atau dihindari (seperti merokok, atau virus HPV) dan yang tidak dapat dihindari (seperti umur dan riwayat keluarga), untuk wanita yang memiliki faktor resiko yang tidak dapat dihindari dianjurkan untuk melakukan tes

pap smear lebih dini. Beberapa faktor resiko lainnya adalah penggunaan kontrasepsi oral dalam jangka waktu yang lama, terdapat memiliki riwayat penyakit *Human immunodeficiency virus* (HIV), infeksi bakteri *chlamydia*, penggunaan alat kontrasepsi *Intrauterine Device* (IUD), kelebihan berat badan yang dapat mempengaruhi adenokarsinoma (ACS, 2013).

2.1.4 Etiologi

Penyebab utama dari kanker serviks adalah *Human papillomavirus* (HPV) 16 dan 18 yang merupakan virulen tetap penyebab hampir 70% kanker serviks di dunia. Terdapat berbagai macam dari tipe dari HPV yang bertransmisi secara seksual. HPV telah diklasifikasikan dalam 12 kelas sebagai onkogenik atau tipe yang beresiko tinggi menyebabkan kanker dan delapan diantaranya sering ditemukan dalam kanker serviks yaitu (HPV-16, 18, 31, 33, 35, 45, 52, dan 58), dan empat kelas yang sedikit ditemukan adalah (HPV-39, 51, 56, dan 59), serta delapan tipe tipe yang sangat sedikit menyebabkan kanker serviks yaitu (HPV-68, 26, 53, 66, 67, 70, 73 dan 83) (Moore *et al.*, 2012).

Human papillomavirus (HPV) merupakan virus yang berukuran kecil dengan diameter 45-55 nm dan tidak memiliki *envelope*. HPV memiliki tropisme pada sel epitel kulit dan membra mukosa dan sehingga menyebabkan kanker anogenital, termasuk kanker serviks. Infeksi HPV merupakan faktor resiko dikarenakan masuknya karsinogen dari E6 dan E7, kedua protein tersebut merupakan karsinogen penyebab kanker serviks. Genom HPV terdiri atas beberapa bagian, yaitu bagian *Late* (L), *Early* (E), dan bagian *Non Koding* (NC). Bagian E merupakan 45% dari genom, gen E terdiri dari E1-E8 sedangkan produk

E6 dan E7 merupakan suatu onkoprotein. Fungsi dari Genom HPV bagian *Early* (E) adalah sebagai berikut (Rusmana, 2009) :

- 1) E1 dan E2 berfungsi dalam proses replikasi dan menurunkan ekspresi E6 dan E7.
- 2) E3 fungsinya belum diketahui.
- 3) E4 berfungsi pada siklus pertumbuhan dari sel dan pematangan dari virus.
- 4) E5 menstimulasi proliferasi seluler dan ekspresi dari E6 dan E7.
- 5) E6 berperan sebagai onkogen dalam menstimulasi pertumbuhan dan transformasi sel hospes dengan penghambatan P53 dan protein onkosupresor.
- 6) E7 berperan sebagai onkogen yang dapat menginduksi proliferasi sel dengan menghambat protein pRb, p107, dan p130.
- 7) E8 fungsinya belum diketahui

2.1.5 Human papillomavirus (HPV) sebagai perantara Karsinogenesis

Human papillomavirus (HPV) merupakan faktor inisiator yang dapat menyebabkan kanker serviks dan onkoprotein dari E6 dan E7 merupakan penyebab terjadinya degenerasi keganasan. Onkoprotein E6 akan berinteraksi dan menginaktivasi protein p53 melalui peningkatan *ubiquitin-dependent proteolysis*. Protein p53 merupakan *tumor suppressor gene* yang berfungsi menghentikan siklus pada fase G1 dengan penghambatan pada kompleks *cdk-cyclin*. Karena inaktivasi fungsi dari p53 maka penghentian sel pada fase G1 tidak terjadi sehingga perbaikan DNA tidak terjadi dan sel akan terus masuk kedalam fase S tanpa perbaikan sehingga sel yang abnormal ini akan terus berproliferasi tanpa adanya kontrol dan menyebabkan tidak terjadi apoptosis. Sedangkan onkoprotein dari E7 dapat menghambat proses perbaikan sel melalui mekanisme

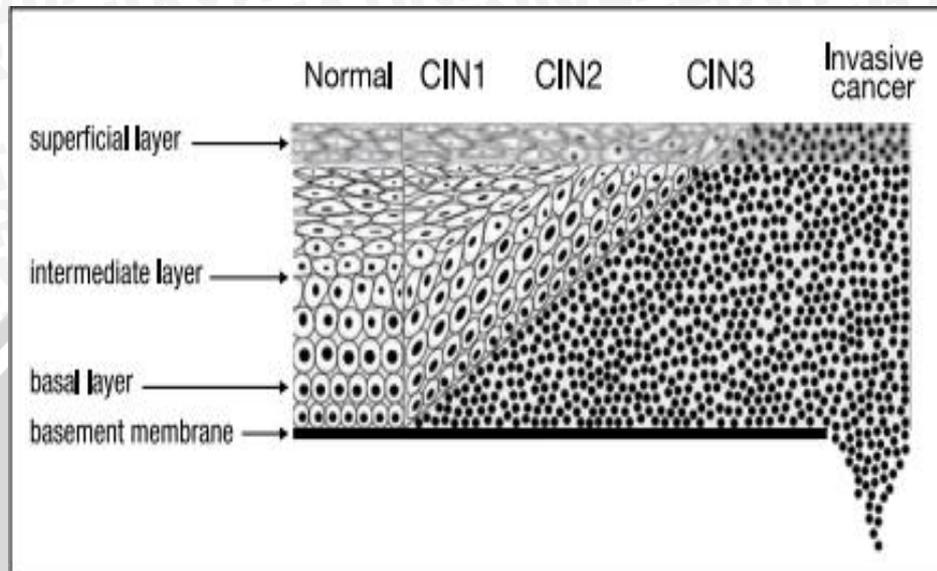
yang berbeda saat proses regulasi siklus sel pada fase G0 dan G1. pRb berikatan dengan E2F (E2F merupakan protein yang merangsang siklus sel), ikatan ini dapat menyebabkan E2f menjadi tidak aktif. Onkoprotein E7 akan masuk kedalam sel dan menyebabkan terjadinya ikatan E7 dengan pRb, ikatan ini menyebabkan E2F bebas terlepas dan merangsang proto-onkogen *c-myc* dan *N-myc* dan akan berlanjut untuk proses transkripsi (Rusmana, 2009).

Gabungan DNA virus di inisiasi pada daerah E1-E2, gabungan tersebut menyebabkan E2 tidak berfungsi sehingga menyebabkan ekspresi yang berlebihan dari E6 dan E7. Proses tersebut dapat menyebabkan siklus sel tidak terkontrol dan perbaikan DNA serta apoptosis tidak terjadi (Rusmana, 2009).

2.1.6 Patofisiologi

Perkembangan sel kanker servikas dapat diamati secara histopatologi pada lesi prakanker atau CIN (*Cervical Intraepithelial Neoplasia*). Kondisi CIN 1 yaitu perubahan yang dialami dengan displasia ringan dan terdapat sel atipik pada 1/3 sel serta lesi dengan perubahan koilositosis atau vakuolisasi sitoplasma perinukleus disertai polimorfisme anguler nukleus akibat efek sitopatik HPV tertama di lapisan superfisial epitel. Pada CIN II kondisi displasia lebih parah karena terdapat pada sebagian besar dari lapisan epitel dan terdapat sel atipik pada 1/3-2/3 epitel. Perubahan ini bisa disebut dengan displasia sedang apabila terdapat maturasi dari epitel, lapisan epitel superfisial masih berdiferensiasi dengan baik, tetapi pada beberapa kasus lapisan ini memperlihatkan perubahan koilositotik. Pada CIN III kondisi dengan displasia berat atau karisnoma *in situ* ditandai dengan ukuran sel dan nukleus yang lebih bervariasi. Perubahan ini hampir mengenai seluruh lapisan epitel dan ditandai dengan hilangnya

pematangan atau maturasi, untuk sel atipik terdapat pada seluruh epitel (Kumar et al., 2007).



Gambar 2.2 Perkembangan Epitel Normal Menjadi Sel Kanker Invasif (Tavassoéli, 2003)

2.1.7 Tanda dan Gejala

Gejala yang berhubungan dengan kanker serviks adalah umum dan tidak spesifik, akan tetapi bisa menjadi indikasi secara signifikan terhadap keadaan patologis. Gejala biasanya berhubungan dengan stage dari kanker serviks, pada studi telah menunjukkan bahwa 15,7-32% dari wanita dengan stage awal menunjukkan beberapa gejala klinis yaitu perdarahan seperti *inter-menstrual bleeding* (IMB), post-coital bleeding (PCB), post-menopausal bleeding (PMB), ketidaknormalan dari penampang serviks (*malignancy*), nyeri pelvik, dan noda atau bercak darah pada vagina. Dan terdapat tanda dan gejala lainnya yang diduga pada kanker serviks biasanya terdapat infeksi dari *Chlamydia trachomatis* dan terdapat

inflamsi yang menyertainya. Prevalensi wanita yang mengalami gejala dari perdarahan yang abnormal seperti PCB yaitu 0,7-9% (SIGN, 2008).

2.1.8 Stadium Kanker Serviks

3 Berdasarkan pembagian stadium *Federation of Gynecologists and Obstetricians* (FIGO) tahun 2009 sebagai berikut (Weibe *et al.*, 2012) :

Stadium	Deskripsi
1	Karsinoma sangat terbatas pada bagian serviks(perluasan ke korpus uteri harus diabaikan).
IA1	Pengukuran invasif pada stroma ≤ 3 mm dan lebar ≤ 7 mm.
IA2	Pengukuran invasif pada stroma >3 mm dan lebar ≤ 7 mm.
IB1	Secara klinis lesi < 4 cm.
IB2	Secara klinis lesi > 4 cm.
II	Karsinoma meluas pada uterus tetapi tidak sampai dinding panggul atau sepertiga bawah vagina.
IIA1	Le Lesi klinis terlihat ≤ 4 cm si klinis terlihat > 4 cm. Terdapat keterlibatan parametrium.
IIA2	
IIB	
III	Tumor menginvasi sampai dinding pelvis dan atau menginfiltrasi sampai 1/3 distal vagina, dan atau menyebabkan hidronefrosis atau gagal ginjal.
IIIA	Melibatkan bagian bawah vagina tetapi belum pada dinding pelvic. Tumor sudah meluas pada dinding panggul.
IIIB	
IV	Karsinoma sudah meluas melebihi panggul hingga melibatkan mukosa kandung kemih atau rektum.

IVA	Penyebaran ke organ yang dekat dengan panggul.
IVB	Penebaran ke organ yang jauh.

2.1.9 Terapi

Berdasarkan penelitian secara klinis dasar untuk dasar memilih terapi kankerserviks pada stadium IB-IIA radiasi terapi secara tunggal memiliki tingkat komplikasi yang lebih rendah daripada *radical hysterectomy* dan pembedahan *lymph node*. Penggunaan cisplastin secara tunggal atau cisplastin/5FU sebagai agen kemoterapi merupakan terapi pilihan untuk stadium IB2, II, III, dan IVA dari hasil penelitian menyebutkan hasil kemoradiasi 30-50% menurunkan resiko kematian dibandingkn dengan radiasi terapi secara tunggal (NCNN, 2013). Manajemen terapi berdasarkan stage berdasarkan tingkat kejadian stadium IA1 untuk rekomendasi terapi (*hysterectomy abdominal total* dan *vaginal hysterectomy*). Stadium IA2 untuk rekomendasi terapi (*Radical hysterectomy* dan *Pelvic Lyphadenectomy*). Stadium IB1- IIA1 terapi pembedahan dengan atau tanpa terapi *adjuvant* atau dengan terapi radiasi dan pada stadium 1B2, IIA2, IIB, IIIA, IIIA, IVA terapi kemoradiasi dan *intravhavitary brachyterapy* (Wiebe *et al.*, 2012).

2.2 Apoptosis

2.2.1 Definisi

Apoptosis merupakan program kematian sel yang terprogram dimana diregulasi dengan baik untuk memelihara keseimbangan dalam organisme multiseluler. Apoptosis dikarakteristikan secara biokimia yang spesifik dan perubahan morfologi termasuk kondensasi dari kromatin, berkurangnya ukuran

dari sel, fragmentasi DNA, pembelahan membran. Program kematian sel secara apoptosis termasuk proses seluler aktif dan berbeda dengan nekrosis yang mana kematian sel yang tidak terkontrol dikarenakan respon dari inflamasi (Cavalluci dan Marcello, 2010).

Caspase merupakan anggota dari 14 sistein mamalia yang termasuk dalam protease, yang diproduksi oleh zimogen. Berdasarkan jalur kematian sel dibagi menjadi dua golongan yaitu caspase *executioner* dan caspase *initiator*. Caspase *initiator* (caspase-8-9 dan -10) mengaktifasi pembelahan autokatalisis dan aktivasi dari caspase *executioner* (caspase-3,-7 dan -6) yang merupakan pembelahan substrat pembelahan spesifik yang menghasilkan perubahan seluler dari apoptosis. Terdapat dua jalur dari mediasi caspase yang digambarkan mamalia yaitu jalur ekstrinsik (*death receptor-mediated pathway*) dan jalur intrinsik (*mitochondria-dependent pathway*) (Cavalluci dan Marcello, 2010).

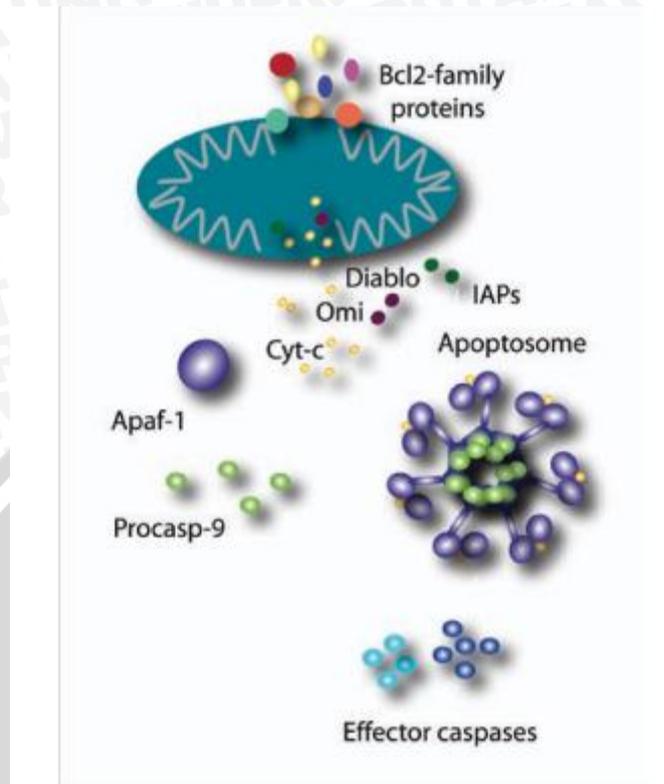
2.2.2. Jalur Ekstrinsik

Pada jalur apoptosis ekstrinsik diaktivasi oleh reseptor kematian (Fas, TNFR1, DR4, dan DR5) yang akan berikatan dengan ligan kematian (FasL, TNF α , TRAIL, TNFSF10). Pengikatan ligan seperti FasL, reseptor kematian disusun kembali menjadi Fas kompleks yang tidak aktif dan stimulasi pengeluaran protein adaptor seperti *Fas associated death domain* atau sering disebut FADD. Protein adaptor FADD mengandung 2 interaksi yaitu *Death Domain* (DD) akan berinteraksi dengan DD domain dari reseptor Fas dan *death effector domain* (DED) akan memfasilitasi pengeluaran dari procaspase-8 (atau -10) dan membentuk dari *Death-Inducing Signaling Complex* (DISC). Bentuk dari DISC akan memicu

autokatalisis aktivasi dari caspase-8 yang berikutnya akan membelah dan mengaktivasi kearah caspase-3 (Cavalluci dan Marcello, 2010).

2.2.3 Jalur Intrinsik

Pada jalur intrinsik mitokondria terdapat stimulasi internal seperti kerusakan DNA yang tidak dapat diperbaiki, hipoksia, dan konsentrasi tinggi dari sistolik Ca^{2+} serta beberapa stress oksidatif yang memicu mulainya jalur intrinsik (Wong, 2011). Permeabilisasi membran luar mitokondria (MOMP) terlibat dalam jalur apoptosis intrinsik. Anggota famili dari Bcl-2 berperan penting dalam MOMP. Protein famili Bcl-2 digolongkan menjadi 2 protein pro-apoptosis (Bax, Bak, dan lain-lain) dan anti-apoptosis (Bcl-2, Bcl-X_L dan lain-lain). Saat terjadi stimulus apoptosis Bax dan Bak mengalami perubahan konformasi dan bertranslokasi pada mitokondria sehingga akan memicu MOMP melalui *lipid bilayer*, membentuk pori dan berinteraksi dengan kanal membran. MOMP mengeluarkan sitokrom-c menuju sitoplasma. Sitokrom-c akan membentuk apoptosom jika terdapat dATP. Ikatan kompleks apoptosom tersebut mengandung *Apoptotic Protease Activation Factor-1* (APAF-1). Apaf-1 akan memicu aktivasi proteolitik dari caspase-9 dan caspase-3. Selain sitokrom-c yang keluar, MOMP juga mengeluarkan *Second Mitochondria-Derived Activator of Caspase* (Smac), *Direct IAP Binding Protein* (DIABLO) dan Omi/trA2. Pada sisi lain Smac/DIABLO mendorong aktivasi caspase oleh pengikatan penghambatan protein apoptosis (IAPs) yang dapat memicu gangguan interaksi dari IAPs dengan caspase-3 atau caspase-9 (Cavalluci dan Marcello, 2010).



Gambar 2.3 Jalur Intrinsik Apoptosis (Cavalluci dan Marcello, 2010)

2.3 Caspace-3

2.3.1 Fungsi Normal Caspace-3

Caspases (*cysteine-dependent aspartate-specific protease*) dikenal sebagai penentu terjadinya program apoptosis terbesar. Terdapat 14 jenis caspase, 11 diantaranya terdapat pada manusia. Caspase secara langsung maupun tidak langsung menyebabkan perubahan morfologi sel selama apoptosis. Caspase merupakan preskursor laten, apabila *Caspase* teraktivasi maka program kematian sel dimulai dengan penghancuran komponen kunci dari infrastuktur seluler serta pengaktifan faktor-faktor yang memediasi kerusakan sel. Caspase dikategorikan menjadi 2 kelompok, *upstream initiators* dan *downstream executioners*. *Upstream caspase* dapat diaktifkan oleh sinyal dari kematian sel

(misalnya TNF- α), kemudian *Upstream caspases* akan mengaktifkan *downstream caspases* yang secara langsung mengaktifkan kematian sel. Caspase 2, 8, 9, dan 10 merupakan inisiator caspase, sementara caspase 3, 6, dan 7 merupakan eksekutor caspase. Selain apoptosis, caspase juga mengatur regulasi transkripsi. Eksekusi caspase dalam memediasi kematian sel melalui dua mekanisme, pertama melalui kerusakan komponen seluler dan melalui aktivasi kematian sel dengan mendegradasi DNA (Friedlander, 2003). Sedangkan pada studi sistem *in vitro* program apoptosis dimulai dengan penambahan dATP dan inisiasi tersebut memicu caspase-3 yang akhirnya akan memecah DNA di nukleus (Zou *et al.*, 1997).

2.3.2 Aktivasi Caspase melalui permukaan *death receptors*

Jalur ini dapat memicu aktivasi caspase melalui proses inisiasi pengikatan pada permukaan sel *death receptors* dengan ligan yang spesifik. Permukaan reseptor kematian merupakan keluarga dari transmembran protein yang merupakan anggota dari TNF atau NGF. Mamalian reseptor termasuk Fas/APO-1/CD95, TNFR1, DR-3/Apo-3/WSL-1/TRAMP, dan reseptor TRAIL DR4/TRAIL-R1 serta DR5/TRAIL-R2/TRICK2/KILLER. Aktivasi ligan untuk reseptor kematian secara struktural berhubungan dengan molekul yang mana merupakan anggota dari TNF. Fas/CD95 ligan (FasL) mengikat Fas, TNF dan lymphotoxin mengikat TNFR1, Apo3 ligand (Apo3L) mengikat DR3, dan Apo2 ligand (Apo2L, atau TRAIL) mengikat to DR4 and DR5. Ketika reseptor Fas mengikat pada ligan lalu dapat ditranslasi kedalam sinyal interselular secepatnya dapat memicu aktivasi caspase (Budihardjo *et al.*, 1999).

2.3.3 Aktivasi Caspase oleh Mitokondria

Jalur aktivasi caspase lainnya telah ditemukan melalui pengamatan dengan penambahan ATP atau disebut dATP, pada ekstra sel yang pertumbuhannya normal sel akan memulai program apoptosis yang dapat diukur oleh aktivasi caspase-3 dan fragmentasi. Observasi yang secara konsisten menunjukkan bahwa sitokrom yang keluar melalui mitokondria dalam sel mengalami apoptosis melalui induksi oleh stimulasi yang bervariasi termasuk agen yang merusak DNA, penghambatan kinase, aktivasi permukaan sel *death receptor*. Sekali dikeluarkan dari mitokondria sitokrom c bekerja bersama-sama dengan dua faktor protein sistolik, Apaf-1 dan procaspase-9 untuk mengaktivasi caspase-3 (Budihardjo *et al.*, 1999).

Menurut Zou (1999) pada penemuannya menduga bahwa Apaf-1 memediasi aktivasi procaspase-9 melalui autokatalisis. Setelah aktivasi caspase-9 sesudah itu akan mengeluarkan kompleks untuk membelah dan mengaktivasi *downstream* caspase seperti caspase-3, caspase-6, dan caspase-7, membentuk multimeric Apaf-1/sitokrom-c membentuk kompleks yang akan menyebabkan yang pertama peningkatan konsentrasi lokal dari procaspase untuk pembelahan intermolekular dan yang kedua untuk menetapkan dosis ambang yang dapat mengaktivasi caspase.

2.4 TANAMAN

2.4.1 Daun Salam (*Eugenia polyantha*)



Gambar 2.4 Daun Salam (Hayati, 2011)

2.4.1.1 Klasifikasi Daun Salam (*Eugenia polyantha*)

Tanaman salam (*Syzygium polyanthum* Wight) dapat dikalsifikasikan sebagai berikut (Hayati, 2011) :

Kingdom	: Plantae
Divisi	: Magnoliphyta
Kelas	: Magnoliopsida
Bangsa	: Myrtales
Suku	: Myetaceae
Genus	: Syzygium
Spesies	: <i>Syzygium polyanthum</i>

2.4.1.2 Kandungan dan Aktivitas

Daun salam telah digunakan secara luas sebagai obat tradisional dan berdasarkan data empiris daun salam telah digunakan sebagai antidiabetes, antidiare, antinematoda dan antiinflamasi. Daun salam digunakan secara luas di Indonesia sebagai penambah rasa dari makanan. Pada studi ekstrak daun salam telah terbukti secara *in vitro* dapat sebagai antioksidan (Lelono *et al.*, 2009). Daun salam diduga memiliki antioksidan yang tinggi karena telah menunjukkan sumber potensial adalah flavonoid dan fenol (Har dan Intan, 2012). Ekstrak daun salam memiliki aktivitas sebagai antitumor, dekontaminasi bakteri, sedangkan ekstrak kulit kayu dapat digunakan sebagai antioksidan yang kuat. Ekstrak etanol 96% daun sirih merah sebagai antioksidan dengan nilai IC₅₀ 26,401 µg/mL (Hayati, 2011).

Pada beberapa studi yang telah ada terdapat banyak komponen dari daun salam diantaranya terdiri dari tanin, flavonoid, minyak atsiri (0,05%) . asam galat merupakan fitokimia dari tanaman ataupun buah yang dapat menunjukkan aktivitas antikanker, seperti pada prostate cancer DU 145. Dalam studi ini menyatakan bahwa asam galat dapat menyebabkan apoptosis dengan pengujian yang telah ditunjukkan dengan adanya aktivasi dari caspase (Agarwal *et al.*, 2006). Sedangkan pada studi Watabe *et al* (2004) menemukan bahwa *Caffeic acid Phenetyl Ester* yang mana dapat menghambat Nfk-B mengaktifasi Fas death reseptor pada sel MCF-7 kanker payudara. *Caffeic acid Phenetyl Ester* juga menginduksi bax, fragmentasi DNA dan mengaktifasi caspase serta menyebabkan apoptosis.

2.4.2 Daun Sirih Merah (*Piper crocatum*)



Gambar 2.5 Daun Sirih Merah (Hayati, 2011)

2.4.2.1 Klasifikasi Daun Sirih Merah (*Piper crocatum*)

Tanaman daun sirih merah (*Piper crocatum*) dapat diklasifikasikan sebagai

berikut (Alfarabi, 2010) :

- Famili : Piperceae
- Kingdom : Plantae
- Subkingdom : Tracheobionta
- Super divisi : Spermatophyta
- Divisi : Magnoliophyta
- Kelas : Magnoliopsoda
- Subkelas : Magnoliide
- Bangsa : Piperaceae
- Genus : *Piper*
- Spesies : *Piper crocatum*.

2.4.2.2 Kandungan dan Aktivitas

Daun sirih merah secara tradisional juga dapat digunakan untuk mengobati diabetes mellitus, tekanan darah tinggi, asam urat, batu ginjal, dan ambien. Secara ilmiah sirih merah juga berfungsi sebagai antihiperqlikemia dan memiliki potensi sebagai hepatoprotektor (Alfarabi, 2010). Ekstrak etanol 96% daun sirih merah sebagai antioksidan dengan nilai IC_{50} 38,393 $\mu\text{g/mL}$. Secara tradisional untuk pengobatan tumor payudara digunakan 1 lembar daun sirih merah dengan 1 gelas air dan direbus (Hidayat, 2009).

Pada penelitian menyatakan bahwa terdapat tiga komponen utama ekstrak sirih merah yaitu sam oktadekanoat, 2,3-bis(hidroksi)propil ester- β -asetil maltosida, Hidoksikavikol- β -Maltosida, dan kavibetol asetat- β -asetil maltosida (Hadi, 2012). Selain itu *Piper crocatum* juga mengandung alkaloid, flavonoid, tanin, sterol/triterpenoid, alkaloid, serta fenol (Safithri and Farah, 2008).