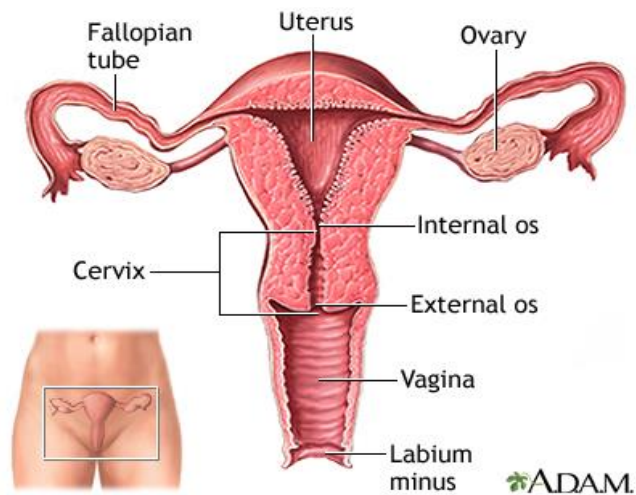


## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Serviks (Mulut Rahim)

Serviks atau mulut rahim adalah bagian dari organ reproduksi wanita. Serviks merupakan pintu masuk menuju uterus (rahim), dan terletak di sepertiga bagian bawah dari uterus. Serviks berfungsi sebagai penghubung antara uterus dengan vagina, dan merupakan jalan lahir.

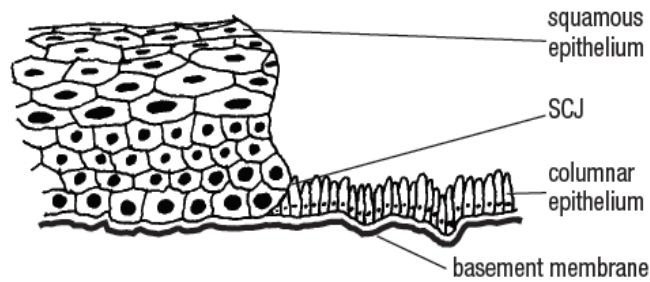


**Gambar 2.1 Anatomi serviks**

Serviks memiliki panjang sekitar 2 cm. Struktur serviks sebagian besar terdiri dari jaringan ikat dan otot. Serviks dibagi menjadi 2 bagian utama yaitu endoserviks dan ektoserviks. Endoserviks merupakan bagian dalam dari serviks yang melapisi kanal yang mengarah ke rahim dan kanalis endoserviks adalah jalan keluar dari rahim menuju vagina. Ektoserviks, atau eksoserviks, adalah bagian luar dari serviks yang berbentuk bundar, seperti bibir dan mengarah ke vagina.

Selain itu, terdapat 2 jenis sel utama pelapis serviks yang terdiri dari sel kolumnar dan sel skuamosa. Sel kolumnar melapisi kanal endoserviks, dan sel ini

merupakan sel kelenjar yang menghasilkan lendir. Sedangkan sel skuamosa adalah sel yang melapisi ekto serviks dan vagina dan berbentuk datar serta tipis.



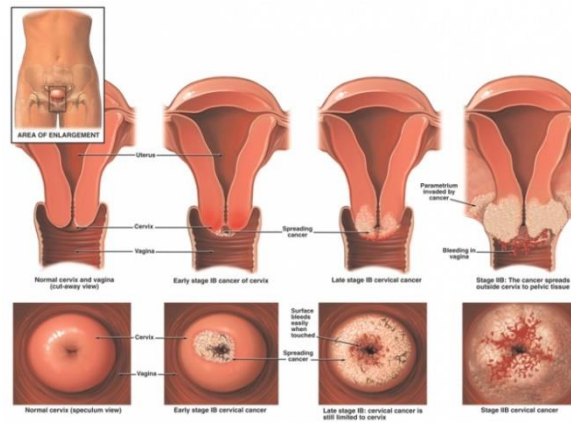
**Gambar 2.2 Dua jenis sel epitel serviks dan *squamo-columnar junction* (SCJ)**

Sel skuamosa bergabung dengan sel kolumnar di area serviks yang disebut pertemuan *squamo-columnar junction*. *Squamo-columnar junction* juga disebut zona transformasi karena sel kolumnar yang tinggi kemudian berubah menjadi sel skuamosa yang datar, terutama selama masa pubertas dan masa subur. Perubahan prakanker pada serviks dan kebanyakan kanker serviks sering dimulai pada zona transformasi.

## 2.2 Kanker Serviks

Kanker serviks atau disebut juga kanker leher rahim adalah sejenis kanker yang 99,7% disebabkan oleh *human papilloma virus* (HPV) onkogenik, yang menyerang leher rahim. Kebanyakan penelitian menemukan bahwa infeksi HPV bertanggung jawab untuk semua kasus kanker leher rahim. Kanker serviks merupakan tumor ganas yang tumbuh di daerah leher rahim (serviks), yaitu suatu daerah pada organ reproduksi wanita yang merupakan

pintu masuk ke arah rahim yang terletak antara rahim (uterus) dan liang vagina (Ibeanu, O. A. 2011).



**Gambar 2.3 Perkembangan kanker serviks**

Infeksi persisten oleh HPV tipe onkogenik telah secara tegas ditetapkan sebagai agen penyebab dari proses prekeganasan dan keganasan pada lesi epitel serviks. Ada lebih dari 100 genotipe HPV yang telah diketahui, setidaknya 15 diantaranya dapat menyebabkan kanker pada serviks dan lokasi lainnya. HPV 16 dan 18 merupakan dua tipe HPV onkogenik yang tersering, merupakan agen penyebab dari sekitar 70% dari seluruh kasus kanker serviks di dunia. HPV, terutama genotipe 6 dan 11 juga dapat menyebabkan penyakit lainnya yakni genital warts / penyakit kutil kelamin. HPV sangat mudah ditransmisikan dan saat ini dianggap sebagai penyakit infeksi menular seksual paling umum pada sebagian besar populasi. Meskipun kebanyakan deteksi virus pada wanita yang terinfeksi HPV akan menjadi negatif dalam 2 tahun, wanita dengan infeksi HPV persisten sangat beresiko tinggi untuk menimbulkan kanker serviks (Castellsague, 2008). Faktor penyebab lain selain dari HPV yang dapat menyebabkan terjadinya kanker serviks adalah disfungsi sistem imun, pemaparan oleh mutagen, dan sistem hormonal. Studi pada anak kembar

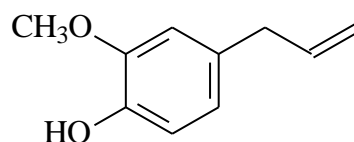
menunjukkan bahwa latar belakang genetik memainkan peran yang kecil dalam perkembangan kanker serviks. Resiko yang paling penting untuk di perhatikan diantaranya adalah aktifitas seksual yang dilakukan pada usia dini, berganti-ganti pasangan seksual, paparan penyakit menular seksual lainnya, merokok, penggunaan kontrasepsi oral, infeksi *human immunodeficiency virus* dan terapi obat immunosupresif. Akses yang kurang/buruk menuju jasa skrining kanker serta ketidakpatuhan terhadap kunjungan skrining merupakan faktor resiko sosial terkait dengan rendahnya status sosio-ekonomi dan tingkat pendidikan yang di observasi pada kalangan wanita berbangsa Afrika-Amerika, Amerika-India dan *Hispanic* dibandingkan dengan *Caucasians* di Amerika Serikat (Ibeanu, O. A. 2011).

Kanker serviks timbul di batas antara epitel yang melapisi ektoserviks (*portio*) dan endoserviks kanalis serviks yang disebut sebagai *Squoma-Columnar Junction* (SCJ). Histologik antara epitel gepeng berlapis (*squamous complex*) dari porsio dengan epitel kuboid/silindris pendek selapis bersilia dari endoserviks kanalis serviks kanalis serviks. Pada wanita muda SCJ ini berada diluar ostium uteri eksternum, sedangkan pada wanita berumur >35 tahun, SCJ berada di dalam kanalis serviks. Maka untuk melakukan pap-smear yang efektif, yang dapat mengusap zona transformasi, harus dikerjakan dengan skraper dari Ayre atau cytobrush sikat khusus. Pada pemeriksaan dengan spekulum, tampak sebagai porsio yang erosif (*metaplasia skuamosa*) yang fisiologik atau patologik. Pathogenesis NIS dapat dianggap sebagai suatu spectrum penyakit yang dimulai dari displasia ringan (NIS 1), displasia sedang (NIS 2), displasia berat dan karsinoma insitu (NIS 3) untuk kemudian berkembang menjadi karsinoma invasif. Beberapa penelitian menemukan 30-35% NIS mengalami regresi, yang

terbanyak berasal dari NIS 1/NIS 2. Karena tidak dapat ditentukan lesi mana yang akan berkembang menjadi progresif dan mana yang tidak, maka semua tingkat NIS dianggap potensial menjadi ganas sehingga harus ditatalaksana sebagaimana mestinya. (Suryapratama & Pramono, 2012)

### 2.3. Eugenol dan Sifat Antioksidannya

Eugenol adalah anggota dari kelas phenylpropanoids senyawa-senyawa kimia. Eugenol telah digunakan dalam produk-produk kosmetik dan makanan sebagai perasa serta digunakan dalam antiseptik dan anestesi dalam ilmu kedokteran (Markowitz et al., 1992). Eugenol (*4-allyl-2-methoxyphenol*), merupakan komponen yang ditemukan pada tanaman cengkih (*Syzygium aromaticum*) yang sering ditemukan di Indonesia terutama di daerah Maluku timur (Kamanto et.al, 2012). Eugenol merupakan kandungan yang paling banyak ditemukan pada minyak cengkeh (80-90%). Eugenol sering digunakan sebagai rempah dan parfum karena baunya yang kuat (Gulcin, 2012). Selain pada cengkeh, senyawa ini sering ditemukan pada tanaman *Thai Basil* (*Ocimum basilicum*), dan *True Cinnamon* (*Cinnamomum verum*). Eugenol juga memiliki efek farmakologis yaitu sebagai antihelmithic, antiinflamasi, antiviral, antibakteri, analgesik, antioksidan, antikanker, dan antimutagenik (Kamantou et.al, 2012). Struktur kimia eugenol digambarkan sebagai berikut :



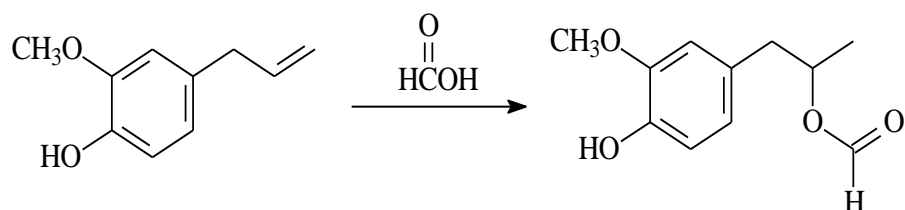
**Gambar 2.4 Struktur eugenol**

Nam dan Kim (2013) menemukan bahwa eugenol mempunyai kemampuan pengurangan yang baik dan pengerahan aktivitas antioksidan melawan DPPH dan peroksidasi lipid. Selain itu, telah ditemukan bahwa proses oksidasi DNA yang terpapar oleh radikal *hydroxyl* yang menghasilkan reaksi fenton dapat terlindungi oleh eugenol. Penemuan-penemuan tersebut mendukung bahwasanya eugenol dapat menjadi salah satu kandidat dalam pencegahan penyakit yang diinduksi oleh aktivitas stress oksidatif. Jadi, eugenol dapat memiliki efek pencegahan yang baik terhadap penyakit-penyakit seperti kanker, jantung koroner, kelainan inflamatorik, dan degenerasi neurologik (Reynolds, 1996). Sebagai tambahan, *reactive oxygen species* (ROS) seringkali terlibat dalam banyak penyakit-penyakit dan proses penuaan manusia. Hal ini menjadi semakin jelas bahwa antioksidan alami, yang memiliki struktur fenolik, memainkan peran penting dalam melindungi jaringan terhadap kerusakan radikal bebas (Fujisawa dkk, 2002).

#### **2.4. Sintesis Ester Eugenol via Adisi Alkena**

Reaksi esterifikasi terhadap eugenol terjadi melalui reaksi adisi terhadap gugus alkenanya. Karakteristik utama senyawa yang mengandung ikatan rangkap dua (seperti eugenol) adalah adisi suatu pereaksi kepada ikatan  $\pi$ . Pada reaksi tersebut ikatan  $\pi$  diputus sedangkan ikatan  $\sigma$  tak berubah (Fessenden & Fessenden, 1990). Adisi alkena tak simetris seperti eugenol, dengan pereaksi tak simetris pada prinsipnya dapat terjadi secara regiospesifik yaitu pereaksi mengadisi ikatan rangkap pada satu arah. Dalam hal ini berlaku aturan Markovnikov bahwa adisi suatu muatan positif, misalnya  $H^+$ , dari pereaksi menuju ke karbon berikatan rangkap yang telah lebih banyak mengikat atom

hydrogen sehingga terbentuk karbokation yang lebih stabil. Oleh karena itu dari 2 kemungkinan produk yang diperoleh, berdasarkan pengamatan hanya satu produk yang melimpah (March, 1992).



**Gambar 2.5 Rute sintesis ester eugenol melalui reaksi adisi**

Eugenol adalah contoh dari alkena tak simetris, apabila diadisi oleh pereaksi tak simetris seperti asam format maka akan mengikuti hukum Markovnikov. Asam format akan melepaskan proton yang selanjutnya mengadisi gugus alkena eugenol membentuk karbokation yang stabil. Penyerangan lanjut dari nukleofil akan menghasilkan ester format.

## 2.5. Uji Antikanker Serviks

Uji sitotoksitas terhadap sel kanker merupakan pengujian dasar yang umum pada obat antikanker maupun senyawa kemopreventif. Melalui parameter  $\text{IC}_{50}$ , dapat dilihat potensi toksik senyawa/bahan yang diujikan. Salah satu metode yang umum digunakan untuk uji sitotoksitas secara *in vitro* adalah metode MTT (Arifianti, dkk, 2014). Metode ini didasarkan pada reaksi reduksi reagen MTT (3-(4,5-dimetiltiazol-2-il) 2,5-difeniltetrazolium bromide) yang dikatalis oleh enzim suksinat dehidrogenase yang dikandung oleh sel hidup. Secara ringkas tahapan pengujian ini adalah ditransfer sejumlah sel uji sebanyak  $1 \times 10^4$  sel/sumuran dalam media kultur lengkap yang terdiri dari FBS sebagai nutrisi utama sel, penisilin-streptomisin sebagai pencegah kontaminasi bakteri,

amfoterizin-B sebagai pencegah kontaminan jamur dan RPMI 1640 sebagai media pembawa (volume masing-masing sumuran 100 µl) kedalam *96-well plate* dan diinkubasi dalam inkubator CO<sub>2</sub> 5% semalam. Selanjutnya dilakukan pemberian sampel uji dengan seri kadar dan dibuat replikasi tiga kali (triplo), kemudian diinkubasikan kembali semalam. Pengujian hari ke tiga, penambahan reagen MTT, dan setelah 4 jam akan terbentuk kristal formazan pada sel yang masih hidup. Selanjutnya ditambahkan *SDS stopper* untuk menghentikan reaksi MTT. Kemudian dilakukan pembacaan absorbansi menggunakan *elisa reader* pada panjang gelombang 595 nm. Berdasarkan nilai absorbansi yang diperoleh dilakukan penentuan persen viabilitas sel dengan menggunakan rumus :

$$\%Viabilitas = \frac{(Abs\ perlakuan - Abs\ kontrol\ media)}{(Abs\ kontrol\ sel - Abs\ kontrol\ media)} \times 100\%$$

Selanjutnya bersama dengan data kadar sampel yang digunakan dilanjutkan penentuan nilai IC<sub>50</sub> (Fresney, 2005).