

**PENINGKATAN EFEK SITOTOKSIK KOMBINASI DOXORUBICIN
DAN EKSTRAK METANOLIK DAUN SIRIH MERAH
(*Piper crocatum* Ruiz & Pav.) PADA SEL KANKER KOLON WIDR
MELALUI INDUKSI APOPTOSIS IN VITRO**

Nindi Wulandari

11/312707/FA/08671

Farmasi Sains dan Teknologi

Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada

ABSTRAK

Doxorubicin merupakan agen kemoterapi yang menimbulkan banyak efek samping pada penggunaan dosis besar. Oleh karena itu, diperlukan upaya pengurangan dosis terapinya melalui kombinasi dengan agen kokemoterapi yang dapat meningkatkan toksisitasnya pada sel kanker. Daun sirih merah (*Piper crocatum* Ruiz & Pav.) diketahui mengandung senyawa flavonoid dan alkaloid yang memiliki efek sebagai antikanker. Penelitian sebelumnya melaporkan bahwa daun sirih merah memiliki efek sitotoksik pada sel kanker payudara T47D dan sel kanker serviks Hela. Penelitian ini bertujuan mengetahui efek sitotoksik dan induksi apoptosis kombinasi ekstrak metanolik daun sirih merah (EMSM) dan doxorubicin (dox) pada sel WiDr sebagai model kanker kolon.

Ekstrak metanolik daun sirih merah diperoleh dengan metode soxhletasi menggunakan pelarut metanol. Analisis kualitatif kandungan senyawa dilakukan dengan metode kromatografi lapis tipis (KLT). Uji sitotoksitas tunggal dan kombinasi dilakukan selama inkubasi 24 jam menggunakan MTT *assay* dengan nilai IC₅₀ dan CI sebagai parameter sitotoksitas dan sinergisitas kombinasi. Pengamatan induksi apoptosis dilakukan dengan metode *double staining* menggunakan *ethidium bromide-acridine orange*.

Dari profil KLT menunjukkan EMSM mengandung senyawa flavonoid dan alkaloid. Pemberian EMSM dan dox pada sel WiDr selama inkubasi 24 jam menunjukkan aktivitas sitotoksik dengan nilai IC₅₀ secara berurutan sebesar 100 µg/ml dan 1,6 µM. Kombinasi EMSM dan dox menunjukkan sinergisitas efek sitotoksik dengan CI < 0,9 (n=3; p<0,05). Kombinasi EMSM (12,5 µg/ml) dan dox (0,4 µM) menunjukkan peningkatan jumlah sel yang mengalami *early apoptosis* dibanding perlakuan tunggalnya. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa EMSM sitotoksik terhadap sel kanker kolon WiDr, serta kombinasinya mampu meningkatkan efek sitotoksik doxorubicin terhadap sel kanker kolon WiDr melalui induksi apoptosis.

Kata kunci : Daun sirih merah (*Piper crocatum* Ruiz & Pav.), doxorubicin, sel WiDr, kokemoterapi

**IMPROVEMENT OF CYTOTOXIC EFFECTS THE COMBINATION
OF DOXORUBICIN AND RED BETEL METHANOLIC EXTRACT
(*Piper crocatum* Ruiz & Pav.) ON WIDR COLON CANCER
CELL LINES THROUGH APOPTOSIS INDUCTION
IN VITRO**

Nindi Wulandari

11/312707/FA/08671

**Pharmaceutical Science and Technology
Faculty of Pharmacy, Universitas Gadjah Mada**

ABSTRACT

Doxorubicin is a chemotherapeutic agent that causes a lot of side effects in high doses. Therefore, combination with co-chemotherapeutic agent which can increase its toxicity on cancer cells are needed to reduce its therapeutic dose. Red betel leaves (*Piper crocatum* Ruiz & Pav.) have been known to contain flavonoids and alkaloids that have anticancer activity. Previous research reported that red betel leaves have cytotoxic effect on T47D breast cancer cell lines and Hela cervical cancer cell lines. The aim of this study is to determine the cytotoxic effect and apoptosis induction of red betel leaves methanolic extract (RBM) and doxorubicin (dox) combination on WiDr cells as model of colon cancer.

RBM extracted by soxhlet method using methanol. Qualitative analysis of active compound was conducted using thin layer chromatography (TLC). Cytotoxicity assay was performed using MTT assay for both single and combination treatments for 24 hours to determine IC_{50} and CI as their parameters. Apoptosis induction was analyzed by double staining method using ethidium bromide and acridine orange staining.

TLC profile showed that RBM contained flavonoids and alkaloids. Treatment of RBM and dox on WiDr cells for 24 hours showed cytotoxic activity with IC_{50} 100 μ g/ml and 1.6 μ M respectively. Combination of RBM and dox performed synergism effect with $CI < 0.9$ ($n=3$; $p < 0.05$). Combination of RBM (12.5 μ g/ml) and dox (0.4 μ M) increased the number of early apoptosis cells compared to each single treatment. These results showed that RBM had cytotoxic effect and their combination increased doxorubicin cytotoxicity through apoptosis induction on WiDr colon cancer cell lines.

Keywords : Red betel leaves (*Piper crocatum* Ruiz & Pav.), doxorubicin, WiDr cells, cochemotherapy