



UNIVERSITAS TRISAKTI

FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI

FACULTY OF DENTISTRY – UNIVERSITAS TRISAKTI

KAMPUS B – Jl. Kyai Tapa No. 260 – Grogol – Jakarta Barat 11440 – Indonesia

Telp : +62-21-5672731 (Hunting)

Fax : +62-21-5655787

E-mail : fkg@trisakti.ac.id

Website : https://trisakti.ac.id

## **SURAT TUGAS**

NOMOR : 560/BKD/FKG-USAKTI/IX/2024

### **Dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Trisakti**

**Dasar** : Sehubungan dengan Kegiatan Publikasi Karya Ilmiah yang dilaksanakan oleh Para Dosen/Staf Pengajar Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Trisakti pada Tahun 2024.

### **MENUGASKAN :**

**Kepada** : Dr. Komariah, S.Si., M.Biomed.  
Dr. drg. Didi Nugroho Santosa, M.Sc.  
drg. Rezky Anggraeni, M.K.G

**Untuk** : Melakukan penulisan buku dengan judul : Enkapsulasi Ekstrak Daun Serai Dapur dengan Kitosan Sebagai Alternatif Dalam Perawatan Luka dan Potensinya Sebagai Antikanker yang diterbitkan oleh Arta Media Nusantara pada Tahun 2024 No. ISBN : 978-634-7005-52-6.

Demikian agar tugas tersebut dilaksanakan dengan penuh rasa tanggung jawab.

Ditetapkan di : Jakarta

Pada tanggal : 1 September 2024

Dekan,



drg. Wiviek Poedjiastoeti, M.Kes., Sp.BMM., Ph.D.

# SERTIFIKAT

PENGHARGAAN

Nomor: 375/XII/AM/2024

SERTIFIKAT INI DIBERIKAN KEPADA

**Rezky Anggraeni**

**SEBAGAI PENULIS BUKU**

Dalam Buku yang Berjudul  
**ENKAPSULASI EKSTRAK DAUN SERAI DAPUR DENGAN KITOSAN  
SEBAGAI ALTERNATIF DALAM PERAWATAN LUKA DAN  
POTENSINYA SEBAGAI ANTIKANKER**

Yang Diterbitkan Oleh Arta Media Nusantara  
Pada Tahun 2024 No. ISBN : **978-634-7005-52-6**

Purwokerto, Jawa Tengah  
Direktur Arta Media

  
**ARTA MEDIA**  
NUSANTARA  
**Dr. Barid Hardiyanto, S.Sos, Msi**



# ENKAPSULASI EKSTRAK DAUN SERAI DAPUR DENGAN KITOSAN SEBAGAI ALTERNATIF DALAM PERAWATAN LUKA DAN POTENSINYA SEBAGAI ANTIKANKER



Komariah  
Rezky Anggraeni  
Didi Nugroho

Enkapsulasi Ekstrak Daun Serai Dapur  
dengan Kitosan sebagai Alternatif dalam  
Perawatan Luka dan Potensinya  
sebagai Antikanker

**Sanksi Pelanggaran Pasal 113  
Undang-Undang No. 28 Tahun 2014 Tentang Hak Cipta**

1. Setiap Orang yang dengan tanpa hak melakukan pelanggaran hak ekonomi sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf i untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 1 (satu) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp100.000.000 (seratus juta rupiah).
2. Setiap Orang yang dengan tanpa hak dan/atau tanpa izin Pencipta atau pemegang Hak Cipta melakukan pelanggaran hak ekonomi Pencipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf c, huruf d, huruf f, dan/atau huruf h untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 3 (tiga) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah).
3. Setiap Orang yang dengan tanpa hak dan/atau tanpa izin Pencipta atau pemegang Hak Cipta melakukan pelanggaran hak ekonomi Pencipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf a, huruf b, huruf e, dan/atau huruf g untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 4 (empat) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp1.000.000.000,00 (satu miliar rupiah).
4. Setiap Orang yang memenuhi unsur sebagaimana dimaksud pada ayat (3) yang dilakukan dalam bentuk pembajakan, dipidana dengan pidana penjara paling lama 10 (sepuluh) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp4.000.000.000,00 (empat miliar rupiah).

Komariah, Rezky Anggraeni, Didi Nugroho

Enkapsulasi Ekstrak Daun Serai Dapur  
dengan Kitosan sebagai Alternatif dalam  
Perawatan Luka dan Potensinya  
sebagai Antikanker



**Enkapsulasi Ekstrak Daun Serai Dapur dengan Kitosan sebagai Alternatif  
dalam Perawatan Luka dan Potensinya sebagai Antikanker**

**Diterbitkan pertama kali oleh Penerbit Arta Media Nusantara  
Hak cipta dilindungi oleh undang-undang *All Rights Reserved*  
Hak penerbitan pada Penerbit Arta Media Nusantara  
Dilarang mengutip atau memperbanyak sebagian  
atau seluruh isi buku ini  
tanpa seizin tertulis dari Penerbit**

**Anggota IKAPI  
NO.265/JTE/2023**

Cetakan Pertama: November 2024  
15,5 cm x 23 cm

**ISBN**  
978-634-7005-52-6

**Penulis:**  
Komariah, Rezky Anggraeni, Didi Nugroho

**Editor:**  
Lisnawati

**Desain Cover:**  
Dwi Prasetyo

**Tata Letak:**  
Zidan Abid Maulana

**Diterbitkan Oleh:**  
Penerbit Arta Media Nusantara

Jalan Kebocoran, Gang Jalak No. 52, Karangsalam Kidul,  
Kedungbanteng, Banyumas, Jawa Tengah  
Email: [artamediantara.co@gmail.com](mailto:artamediantara.co@gmail.com)  
Website: <http://artamedia.co/>  
Whatsapp : 081-392-189-880

---

# Prakata

Assalamu'alaikum warrahmatullahi wabarakatuh

Dengan mengucapkan puji Syukur kehadirat Allah SWT, saya mengucapkan selamat atas terbitnya buku berjudul **Enkapsulasi Ekstrak Daun Serai Dapur dengan Kitosan sebagai Alternatif dalam Perawatan Luka dan Potensinya sebagai Antikanker** sebagai buku produk tulisan Dosen Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Trisakti (FKG Usakti) berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan. Penggunaan bahan alam yang merupakan kekayaan alam Indonesia merupakan suatu unggulan penelitian di FKG Usakti, sehingga diharapkan dapat memberikan kontribusi bagi para Ilmuwan, Praktisi maupun para mahasiswa di bidang Kesehatan.

Serai (*Cymbopogon citratus*) yang seringkali dikenal sebagai bumbu dapur untuk menambah cita rasa masakan, ternyata menyimpan berbagai manfaat yang jarang diketahui oleh banyak orang. Buku ini menawarkan potensi terapeutik dari serai khususnya dalam bidang perawatan luka dan pengobatan kanker lidah. Temuan ini merupakan angin segar di dunia medis terutama dengan adanya teknologi nanoenkapsulasi yang mampu meningkatkan efektivitas pengobatan secara signifikan. Fase penyembuhan luka yang terdiri dari beberapa tahapan khususnya fase Proliferasi dapat dibuktikan dengan peningkatan jumlah sel fibroblast yang dipicu aktifitasnya melalui pemberian komponen aktif serai yakni flavonoid yang berperan menangkap radikal bebas dan dalam kondisi tertentu dapat menjadi prooksidan yang meningkatkan produksi *Reactive Oxygen Species* (ROS).

Buku ini mengupas tuntas mengenai peranan Serai dapur dengan zat aktifnya, proses penyembuhan luka, enkapsulasi Kitosan, Nanoenkapsulasi serta Potensinya sebagai obat anti

Kanker lidah dengan Bahasa yang mudah dipahami sehingga menarik untuk dibaca dan dipelajari.

Pimpinan FKG Usakti menyampaikan apresiasi kepada Penulis atas dedikasinya, dan berharap dapat terus produktif berkarya sehingga menorehkan banyak karya-karya Ilmiah yang bermanfaat. Akhirul kata, semoga buku ini bermanfaat bagi para Ilmuwan, Praktisi maupun mahasiswa di bidang Kesehatan.

Wassalamu'alaikum warrahmatullahi wabarakatuh

Jakarta, 6 November 2024,  
Dekan,

Drg. Wiwiek Poedjiastoeti, M.Kes, Sp.BMM, Ph.D, CMC

# Daftar Isi

<b>PRAKATA</b> .....	<b>v</b>
<b>DAFTAR ISI</b> .....	<b>vii</b>
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	<b>ix</b>
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	<b>x</b>
<b>BAB 1 Pendahuluan</b> .....	<b>1</b>
<b>BAB 2 Proses Penyembuhan Luka</b> .....	<b>9</b>
A. Fase Hemostasis .....	9
B. Fase Inflamasi.....	10
C. Fase Proliferasi .....	11
D. Fase Remodeling.....	11
<b>BAB 3 Fibroblas sebagai Sel Penyembuh Luka</b> .....	<b>13</b>
A. Peran Fibroblas dalam Proses Penyembuhan Luka .....	13
B. Sitotoksisitas dan Viabilitas Sel.....	14
C. Proliferasi Sel .....	15
D. Migrasi Sel.....	15
<b>BAB 4 Daun Serai Dapur (<i>Cytopogon Citratus</i>)</b> .....	<b>17</b>
A. Morfologi Serai Dapur .....	17
B. Taksonomi Tanaman Serai Dapur .....	19
C. Khasiat Serai Dapur dalam Bidang Kesehatan.....	19
D. Komponen Fitokimia Ekstrak Daun Serai Dapur.....	20
<b>BAB 5 Enkapsulasi Kitosan</b> .....	<b>23</b>
A. Pengertian Kitosan.....	23
B. Modifikasi Fisik Kitosan.....	25
C. Enkapsulasi Kitosan dalam Sistem Penghantaran Obat .....	26
D. <i>Particle Size Analyzer</i> (PSA) .....	28
<b>BAB 6 Nanoenkapsulation Kitosan Ekstrak Daun Serai Dapur dalam Meningkatkan Reactive Oxygen Species (ROS)</b> .....	<b>29</b>
A. Sumber <i>Reactive Oxygen Species</i> (ROS) .....	29
B. Peran <i>Reactive Oxygen Species</i> (ROS).....	29

C.	Stress Oksidatif.....	30
D.	Hubungan <i>Reactive Oxygen Species</i> (ROS) dan Proses Penyembuhan Luka .....	31
E.	Hubungan <i>Reactive Oxygen Species</i> (ROS) dan Kanker .....	31
F.	Enkapsulasi Nano Kitosan Ekstrak Etanol Daun Serai Dapur dalam Meningkatkan ROS .....	32
<b>BAB 7 Nanoenkapsulation Kitosan Ekstrak Daun Serai</b>		
	<b>Dapur sebagai Alternatif Penyembuh Luka .....</b>	<b>38</b>
A.	Aktivitas Antioksidan Senyawa Aktif Tumbuhan.....	38
B.	Kandungan Senyawa Aktif Tumbuhan .....	38
C.	Ekstraksi Daun Serai Dapur.....	40
D.	Enkapsulasi Nano Kitosan Ekstrak Daun Serai Dapur .....	44
E.	Karakteristik Aktivitas Antioksidan Enkapsulasi Nano kitosan Ekstrak Daun Serai Dapur.....	45
F.	Sitotoksisitas, Viabilitas Fibroblas, Poliferasi, dan Migrasi Fibroblas dalam Enkapsulasi Nano Kitosan Ekstrak Daun Serai Dapur.....	50
<b>BAB 8 Potensi Serai Dapur sebagai Obat Antikanker</b>		
	<b>Lidah.....</b>	<b>54</b>
A.	Etiologi dan Faktor Predisposisi Kanker Lidah .....	54
B.	Gejala Kanker Lidah .....	56
C.	Gambaran Klinis Kanker Lidah .....	56
D.	Perawatan Kanker Lidah.....	58
E.	Galur Sel HSC-3.....	58
<b>BAB 9 Penutup..... 59</b>		
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>		<b>61</b>
<b>INDEKS .....</b>		<b>83</b>
<b>PROFIL PENULIS .....</b>		<b>85</b>

# Daftar Gambar

Gambar 2. 1. Proses Penyembuhan Luka.....	12
Gambar 3. 1. Pembentukan ROS dalam fibroblas sebagaimana dievaluasi oleh probe H <sub>2</sub> DCF-DA (hijau) dan inti sel dengan probe Hoechst (biru); A. Sel fluoresensi hijau pada kelompok pembanding; B. Kelompok kontrol negatif (hanya diinduksi H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ); C. Positif. Kelompok kontrol positif (asam askorbat); D. Kelompok dengan 10 ppm LgLE; E. 20 ppm; F. 30 ppm; G. 40 ppm; H. 50 ppm. Pengamatan pada perbesaran 100X.....	16
Gambar 4. 1. Tanaman serai dapur (A), dua batang serai dapur (B), batang dan daun serai dapur (C) .....	18
Gambar 5. 1. <i>Xylotrupes gideon</i> .....	24
Gambar 5. 2. Proses enkapsulasi ekstrak dengan kitosan menggunakan metode gelas ionik.....	27
Gambar 6. 1. Kurva hubungan konsentrasi ENKEDSD terhadap persentase inhibisi pada ulangan 1, 2, dan 3.....	47
Gambar 8. 1. Bentuk pola pertumbuhan kanker lidah.....	57

# Daftar Tabel

Tabel 4. 1. Kandungan nutrisi dan mineral daun serai dapur.....	20
Tabel 6. 1. Karakterisasi Nanopartikel ENKEDSD .....	45
Tabel 6. 2. Rerata persentase inhibisi dan IC50.....	46



# BAB 1

## Pendahuluan

Pengobatan modern semakin berkembang seiring dengan kemajuan teknologi dan penelitian di bidang farmasi. Salah satu pendekatan yang semakin mendapatkan perhatian adalah pemanfaatan bahan alami sebagai sumber obat. Tumbuhan telah lama dikenal sebagai sumber berbagai senyawa bioaktif yang memiliki potensi dalam menangani berbagai penyakit, termasuk penyakit kronis seperti kanker dan luka kronis. Serai dapur (*Cymbopogon citratus*) menjadi salah satu tanaman yang memiliki berbagai manfaat kesehatan. Serai dapur, yang sering digunakan dalam masakan Asia, ternyata mengandung senyawa aktif seperti flavonoid, alkaloid, dan minyak atsiri yang memiliki potensi sebagai agen antimikroba, antiinflamasi, dan antikanker.

Namun, tantangan dalam penggunaan ekstrak tumbuhan, seperti ekstrak daun serai dapur, adalah bagaimana meningkatkan stabilitas, efektivitas, dan bioavailabilitas senyawa aktif yang terkandung di dalamnya. Dalam konteks ini, teknologi nanoenkapsulasi hadir sebagai solusi yang menjanjikan. Nanoenkapsulasi memungkinkan pengemasan senyawa bioaktif ke dalam partikel berukuran nano, sehingga meningkatkan stabilitas senyawa aktif, memperpanjang waktu rilis, dan meningkatkan penyerapan di dalam tubuh.

Kitosan, sebuah biopolimer alami yang diperoleh dari kitin, merupakan salah satu bahan yang sering digunakan dalam nanoenkapsulasi. Kitosan memiliki sifat biokompatibel, *biodegradable*, dan antimikroba, yang membuatnya ideal untuk aplikasi dalam bidang kesehatan, termasuk perawatan luka dan

terapi antikanker. Kombinasi antara ekstrak daun serai dapur dengan nano kitosan menawarkan alternatif yang menjanjikan dalam **pengobatan luka** dan **antikanker** yang lebih aman, efektif, dan minim efek samping.

Luka merupakan keadaan di mana kondisi normal jaringan kulit dan mukosa mengalami gangguan atau diskontinuitas (Kartika, 2015). Kerusakan yang timbul akibat luka dapat bervariasi dari kerusakan sederhana pada susunan epitel atau lebih dalam menyebar hingga jaringan subkutan sampai ke struktur lain seperti tendon, otot, pembuluh darah, saraf, atau tulang. Pada rongga mulut, luka dapat terjadi akibat dari trauma tindakan kedokteran gigi. Rongga mulut merupakan bagian yang penting karena berperan dalam fungsi estetik, fonetik, dan mastikasi (Adi dkk., 2019). Oleh karena itu, luka pada rongga mulut akan mengakibatkan rasa tidak nyaman bagi pasien yang dapat mengganggu fungsi dari rongga mulut.

Proses penyembuhan luka merupakan mekanisme pertahanan utama dari tubuh. Secara garis besar, proses tersebut terbagi menjadi empat fase, yaitu hemostasis, inflamasi, proliferasi, dan remodeling (Wilkinson & Hardman, 2020). Fase hemostasis merupakan fase pertama yang ditandai dengan terjadinya vasokonstriksi pada pembuluh darah dan proses koagulasi yang bertujuan untuk mencegah kehilangan darah berlebihan, mempertahankan integritas jaringan, serta mencegah invasi bakteri. Pada fase inflamasi, tubuh akan memberikan respon dengan migrasi neutrofil dan makrofag menuju daerah luka yang ditandai dengan edema dan eritema. Jaringan akan mulai mengalami proses perbaikan pada fase proliferasi dimana terjadi angiogenesis, reepitelisasi, dan pembentukan jaringan granulasi. Tiga minggu pasca luka, pembuluh darah, fibroblas, dan sel inflamasi yang terlibat pada proses penyembuhan luka akan perlahan menghilang dari area luka karena emigrasi atau apoptosis yang terjadi pada fase remodeling. Fase ini dapat berlangsung dalam jangka waktu

tertentu dengan tujuan akhir tercapainya kembali kekuatan maksimal dari jaringan (Gonzalez dkk., 2016).

Sel dan matriks ekstraseluler serta aktivitasnya berperan penting selama proses penyembuhan luka (Wilkinson & Hardman, 2020). Salah satu sel yang berperan di dalam proses penyembuhan luka adalah fibroblas. Fibroblas merupakan sel yang umum ditemukan pada jaringan ikat dan memiliki peran penting dalam menghasilkan protein serat dan substansi dasar yang akan membentuk matriks ekstraseluler. Selain itu, fibroblas membentuk jaringan ikat baru dan memberikan kekuatan pada luka sehingga menghasilkan penyembuhan yang baik. Oleh karena itu, peningkatan jumlah fibroblas akan meningkatkan sintesis protein serat dan substansi dasar sehingga dapat mempercepat proses penyembuhan luka (Bustami, 2018).

Penggunaan obat herbal dalam proses penyembuhan luka telah banyak digunakan, salah satunya serai dapur atau *Cymbopogon citratus* DC yang dikenal dengan lemongrass. Serai dapur merupakan salah satu rempah yang tumbuh di daerah tropis dan banyak digunakan di Asia Tenggara, seperti Indonesia (Kusmana & Hikmat, 2015). Serai dapur mengandung berbagai kandungan senyawa aktif dengan sifat farmakologis yang menguntungkan seperti antibakteri, antifungal, dan antiinflamasi (Qadir, & Fatima, 2017; Shah dkk., 2011). Bagian batang serai dapur merupakan bagian yang umum digunakan sebagai bumbu masak dan obat tradisional, sehingga seringkali daunnya menjadi limbah yang tidak termanfaatkan. Berdasarkan kajian ilmiah, bagian daun dari serai dapur memiliki kandungan senyawa aktif lebih tinggi dibandingkan dengan bagian batang (Nuryadin dkk., 2018), senyawa aktif yang terkandung dalam serai dapur memiliki aktivitas antioksidan seperti flavonoid, tannin, saponin, alkaloid, dan fenol (Oladeji dkk., 2019). Bahan alam dengan kandungan antioksidan terbukti mampu mempercepat proses penyembuhan luka, salah satunya dengan menurunkan produksi *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang dapat mengakibatkan stress oksidatif pada sel

sehingga memperlambat proses penyembuhan luka (Süntar dkk., 2012).

Aktivitas senyawa aktif dalam tubuh memiliki keterbatasan bioavailabilitas dan penyerapan di dalam tubuh, hal tersebut dapat dikontrol dengan teknologi enkapsulasi. Enkapsulasi merupakan penjeratan senyawa aktif untuk meningkatkan bioavailabilitas dan stabilitas (Kamel dkk., 2017; Umawiranda & Cahyaningrum, 2014), seperti perlindungan senyawa aktif terhadap oksidasi sehingga dapat meningkatkan potensi terapeutiknya.

Bahan polimer yang umum digunakan sebagai matriks penjerat adalah kitosan (Triwulandari & Nurbayti, 2019). Kitosan merupakan senyawa polimer alami yang diperoleh dari kitin cangkang hewan laut dan serangga (Pratiwi, 2014), seperti kumbang tanduk (*Xylotrupes gideon*) yang merupakan hama pada tanaman kelapa, namun memiliki nilai ekonomis dengan mengubahnya menjadi bahan alami, seperti kitosan (Komariah, 2012). Kitosan banyak digunakan karena memiliki potensi untuk dikembangkan sebagai penghantar obat karena bersifat biokompatibel, *biodegradable*, tingkat toksisitas rendah, serta metode preparasi yang sederhana (Ningsih dkk., 2017). Modifikasi fisik kitosan menjadi partikel yang lebih kecil dapat meningkatkan daya serap, daya difus, dan penetrasi ke lapisan mukosa lebih baik daripada kitosan dengan ukuran biasa (Mardiyati dkk., 2012).

Penelitian lain menggunakan kitosan sebagai penjerat senyawa aktif pada ekstrak *Centella asiatica* terbukti mampu meningkatkan proliferasi fibroblas dan keratinosit (Yulianti dkk., 2015). Penggunaan enkapsulasi nano kitosan dengan senyawa aktif kurkumin juga terbukti mampu menurunkan produksi ROS pada fibroblas sehingga mempercepat proses penyembuhan luka (Zahiri dkk., 2019). Ekstrak daun serai dapur yang terjerat dalam matriks nano kitosan dalam menurunkan sitotoksitas, meningkatkan viabilitas, proliferasi, dan migrasi fibroblas terkait dalam proses penyembuhan luka belum dilakukan. Berdasarkan uraian dalam latar belakang, tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui

karakteristik enkapsulasi nano kitosan ekstrak daun serai dapur (ENKEDSD) terhadap sitotoksitas, viabilitas, proliferasi, dan migrasi fibroblas yang berperan dalam mempercepat proses penyembuhan luka.

Daun serai memiliki potensi luar biasa sebagai antikanker. Kanker merupakan salah satu penyakit degeneratif yang dapat menyebabkan kematian dan masalah kesehatan utama di dunia (Medawati, 2013). Data WHO melaporkan bahwa wilayah Asia Tenggara menunjukkan kasus kematian kanker mulut lebih tinggi dari Amerika, Afrika dan Eropa, dengan angka kejadian tahunan kanker mulut mencapai 103.464 dan angka kasus kematian mencapai 25.202 (Gracia dkk., 2017). *International Agency for Research on Cancer* menempatkan Indonesia pada peringkat ke-17 dengan jumlah kasus sebanyak 5.078, dengan 2.326 kasus kematian (WHO, 2012).

Sel kanker rongga mulut yang umum ditemukan adalah karsinoma sel skuamosa oral (KSSO) dengan persentase 90%.4 Kanker rongga mulut berkembang dari epitel skuamosa berlapis yang dapat ditemukan pada bibir, 2/3 bagian anterior lidah, kelenjar saliva, gingiva, dasar rongga mulut, dan palatal (Del dkk., 2019), dengan predileksi yang paling sering ditemukan pada lidah bagian lateral sebesar 75% dan 25% pada basis lidah (Medwati, 2013; De dkk., 2010). Terdapat beberapa galur sel untuk KSSO diantaranya adalah BHY, HN, HSC- 4 dan HSC-3 namun galur sel HSC-3 merupakan galur sel kanker lidah yang paling sering digunakan dalam penelitian (Michi dkk., 2000). Penyebab kanker lidah bersifat multifaktorial sehingga belum diketahui dengan pasti, salah satu faktor predisposisi eksogen kanker lidah yang utama adalah tembakau, alkohol dan menyirih (Ogden, 2005; Warnakulasuriya dkk., 2005). Karsinoma sel skuamosa pada lidah memiliki prognosis buruk karena memiliki kemampuan menginvasi lokal dan bermetastasis ke jaringan limfoid, dikarenakan pada lidah terdapat banyak pembuluh darah dan jaringan limfatik sehingga

tingkat kelangsungan hidup dibawah 50% (Vasconcelos, 2014; Ogden, 2005).

Terapi kanker lidah yang umum dilakukan meliputi pembedahan, radioterapi, dan kemoterapi. Berbagai terapi dapat dikombinasi dan digunakan tergantung pada status penyakit dan hasil patologis (Huang, 2013). Pembedahan memiliki potensi komplikasi jangka panjang setelah operasi karena mengorbankan beberapa organ fungsional dan estetika di sekitar wajah (Kolokythas, 2010), sedangkan radioterapi dapat membuat DNA sel normal di sekitar jaringan yang sakit rusak dan kemoterapi memiliki efek samping mual, diare, mukositis oral, dan mati rasa (Abbas & Rehman, 2018; Komariah dkk., 2019). Efek samping dari pengobatan konvensional menyebabkan banyaknya para penelitian berfokus pada senyawa dari produk alami untuk terapi kanker mulut yang aman bagi tubuh dan memiliki strategi yang baik sebagai antikanker salah satunya dalam menginduksi apoptosis sel kanker melalui peningkatan produksi *Reactive Oxygen Species* (ROS) (Shih dkk., 2017).

*Reactive Oxygen Species* (ROS) merupakan radikal bebas yang diproduksi oleh mitokondria dan berpotensi untuk mengendalikan proliferasi sel dengan menginduksi sel untuk apoptosis. Produksi ROS dalam sel memiliki peran berbeda, pada tingkat produksi ROS yang rendah dapat merangsang pertumbuhan sel, produksi ROS sedang dapat menyebabkan pertumbuhan sel terhenti, dan produksi ROS yang tinggi dapat menyebabkan kematian pada sel (Kardeh dkk., 2014). Senyawa aktif dalam bahan alam yang dapat bekerja meningkatkan produksi ROS sel kanker salah satunya adalah flavonoid. Golongan subkelas dari flavonoid yaitu flavonols, apigenin dan luteolin, telah terbukti dapat meningkatkan produksi ROS pada sel kanker usus dan sel kanker paru (Abotaleb dkk., 2018).

Penelitian bahan alam yang berpotensi sebagai obat antikanker masih terus dilakukan (Shih dkk., 2017), salah satu bahan alam Indonesia yang dapat berperan sebagai antikanker

adalah serai dapur. Serai dapur sering digunakan sebagai rempah dan obat tradisional karena mengandung flavonoid, yaitu suatu senyawa yang memiliki aktivitas sebagai antitumor, antivirus, antijamur, antibakteri dan antialergi (Ayunda, 2014). Bagian serai yang lebih sering digunakan oleh masyarakat untuk pengobatan adalah batangnya, sedangkan daun serai masih sering dijadikan limbah. Kandungan senyawa aktif dalam ekstrak etanol daun serai seperti alkaloid, saponin, tannin, flavonoid, fenol dan steroid memiliki fungsi yang berbeda (Nuryadin dkk., 2018). Senyawa aktif alkaloid berfungsi sebagai antimikroba, saponin memiliki sifat antivirus dan antitumor, tannin memiliki sifat antiinflamasi, flavonoid dan fenol sebagai antioksidan. Ekstrak daun serai dapur telah berhasil diteliti sifat antikankernya terhadap kanker usus besar, leukemia, sel limfoma dan kanker prostat (Nguyen, 2019).

Penggunaan senyawa aktif dari bahan alam memiliki keterbatasan bioavailabilitas dan kelarutan yang mempengaruhi penyerapan dalam tubuh. Keterbatasan bioavailabilitas dan stabilitas ini dapat dikontrol dengan menggunakan enkapsulasi (Kamel dkk., 2017). Perkembangan teknologi enkapsulasi seiring jalannya waktu telah membawa kehidupan ke arah lebih baik. Teknologi yang sedang menjadi tren di dunia ialah memodifikasi fisik suatu bahan menjadi ukuran yang lebih kecil seperti nanopartikel, yang bersifat lebih reaktif dan mudah diserap oleh tubuh. Salah satu bahan enkapsulasi yang umum digunakan adalah kitosan yang dimodifikasi secara fisik menjadi nano kitosan (Arsyi dkk., 2018).

Kitosan merupakan sebuah biopoliaminosakarida liner alami diperoleh dari deasetilasi basa kitin, kitin adalah komponen utama kutikula pelindung dari berbagai macam binatang krustasea seperti udang, lobster, kerang, dan juga terdapat pada serangga, seperti *Xylotruphes Gideon* (Komariah dkk., 2019; Sandeep dkk., 2013). Kitosan memiliki sifat biokompatibilitas, *biodegradable*, antibakteri, meningkatkan permeabilitas membran, tidak beracun, tidak mahal serta berpotensi sangat tinggi untuk dikembangkan sebagai bahan

aktif dan bahan penyalut dalam bidang farmasi maupun makanan (Sandeep dkk., 2013; Irianto & Muljanah, 2011). Kitosan sebagai bahan penyalut obat memiliki struktur serupa selulosa dan mampu membentuk gel yang berfungsi sebagai matriks efektif dalam mengendalikan laju obat. Modifikasi fisik kitosan menjadi ukuran nanopartikel memungkinkan kitosan untuk menjadi suatu senyawa antikanker yang efektif (Irianto & Muljanah, 2011; Martien dkk., 2012).

Sifat umum nanopartikel dalam berbagai jaringan maupun organ relatif lebih mudah menembus berbagai pembatas biologis, sehingga menjadi kurang spesifik, oleh karena itu nanopartikel ini harus dikongjugasikan dengan molekul pentarget untuk meningkatkan selektivitasnya (Martien dkk., 2012). Aplikasi nano kitosan sebagai penyalut obat dapat dimanfaatkan dengan pengobatan tradisional menggunakan tanaman herbal, seperti ekstrak daun serai dapur (*Cymbopogon citratus*) karena memiliki senyawa aktif seperti flavonoid dan fenol yang memiliki fungsi sebagai antioksidan dan antitumor (Kurniawati, 2017; Martinez dkk., 2014).

Enkapsulasi nano kitosan ekstrak etanol daun serai dapur telah memperlihatkan kemampuan dalam menghambat viabilitas, proliferasi, dan migrasi, serta meningkatkan toksisitas sel kanker, namun berdasarkan uraian dari latar belakang memperlihatkan kematian sel kanker lidah HSC-3 melalui peningkatan produksi ROS yang mengarah pada proses apoptosis belum dilakukan, sehingga penelitian ini dilakukan untuk mengetahui pengaruh ekstrak etanol daun serai dapur yang dikapsulasi dengan nano kitosan terhadap peningkatan produksi ROS yang dapat menginduksi apoptosis sel kanker lidah HSC-3.

## **BAB 2**

# **Proses Penyembuhan Luka**

**T**ubuh yang mengalami luka akan memberikan respons untuk mengembalikan luka menjadi jaringan yang normal. Proses penyembuhan luka merupakan proses kompleks dengan reaksi dan interaksi antara sel tubuh dengan mediator. Proses tersebut terjadi pada waktu dan urutan yang tepat, serta berlangsung pada durasi tertentu (Wilkinson & Hardman, 2020). Secara garis besar, proses penyembuhan luka dibagi menjadi empat fase hemostasis, inflamasi, proliferasi dan remodelling (Lebedeva et al., 2023). Keempat fase penyembuhan luka dapat dilihat pada Gambar 2.1, Fase-fase penyembuhan luka sebagai berikut:

### **A. Fase Hemostasis**

Proses penyembuhan diawali dengan fase hemostasis. Fase hemostasis bertujuan untuk mencegah terjadinya perdarahan berlebihan, melindungi sistem vaskular, serta menyediakan matriks untuk invasi sel (Wilkinson & Hardman, 2020). Fase hemostasis terbagi menjadi hemostasis primer dan sekunder.

#### **1. Hemostasis primer**

Pada hemostasis primer, terjadi vasokonstriksi pada pembuluh darah yang terekspos untuk menghentikan perdarahan yang kemudian diikuti dengan aktivasi platelet. Platelet akan melepaskan mediator vasoaktif dan faktor kemotaktik, seperti protease, sitokin, dan faktor pertumbuhan yang berperan mengaktivasi dan menarik sel. Kemudian,

platelet akan berikatan satu sama lain dengan fibrinogen sebagai pengikat membentuk platelet plug (Zaidi & Green, 2019).

## 2. Hemostasis sekunder

Reaksi enzimatik yang mengubah proenzim menjadi enzim terjadi pada hemostasis sekunder. Trombin diaktivasi untuk mencegah pembentukan bekuan darah yang berlebihan. Kemudian, trombin akan mengubah fibrinogen menjadi fibrin-fibronectin yang memiliki peran sebagai matriks sementara supaya sel dapat bermigrasi ke daerah luka. Proses fibrinolisis akan terjadi untuk menyeimbangkan proses pembentukan bekuan darah yang berlangsung (Politis dkk., 2016).

## **B. Fase Inflamasi**

Pada fase inflamasi, pembuluh darah yang berada di dekat luka mengalami vasodilatasi dan permeabilitas kapiler. Kemudian, leukosit akan bermigrasi ke pusat luka secara diapedesis. Pada 24-36 jam pasca luka, neutrofil bermigrasi dari sel endotel setelah diaktivasi oleh sitokin proinflamasi. Neutrofil akan terlibat dalam fagositosis dan melindungi luka dari invasi bakteri dengan menghasilkan substansi antimikroba seperti ROS, cationic peptides, dan protease. Setelah bakteri yang mengkontaminasi sudah hilang, neutrofil akan mengalami apoptosis. Pada 48-72 jam pasca luka, makrofag masuk ke daerah luka dengan mediasi dari *monocyte chemoattractant protein 1* (MCP-1) dan TGF- $\beta$  (Pratiwi, 2011; Landén dkk., 2016). Makrofag berperan dalam melakukan fagositosis dan membersihkan sel yang sudah mengalami apoptosis. Selain itu, makrofag akan melepaskan sitokin IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , dan faktor pertumbuhan yang dapat meningkatkan respon inflamasi serta menstimulasi proliferasi fibroblas, produksi kolagen, serta pembentukan pembuluh darah baru. Selanjutnya, limfosit akan bermigrasi ke daerah luka pada waktu 72 jam pascaluka (Politis dkk., 2016; Rodriguez, 2012).

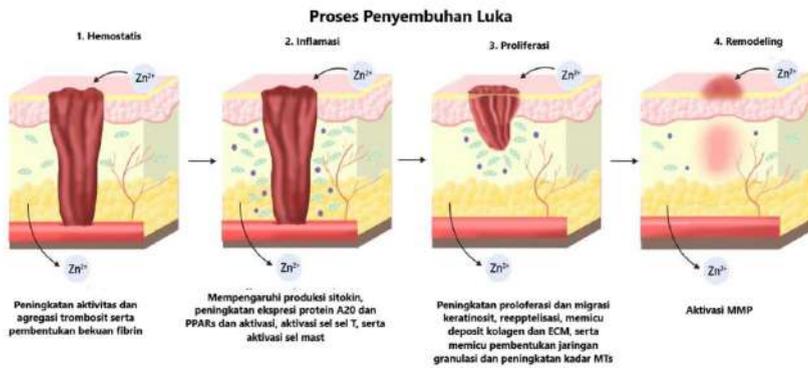
### C. Fase Proliferasi

Fase proliferasi dimulai pada hari ketiga pascaluka dan dapat berlangsung sampai dua minggu. Fase ini ditandai dengan migrasi dan proliferasi fibroblas hingga berjumlah lebih banyak dari sel inflamasi yang ada. Fibroblas menyintesis matriks ekstraseluler dengan kolagen yang lebih kuat untuk menggantikan fibrin dan fibronektin. Selain itu, proses yang terjadi selama fase proliferasi antara lain adalah angiogenesis, pembentukan jaringan granulasi, dan reepitelisasi (Politis dkk., 2016).

Angiogenesis merupakan pembentukan pembuluh darah baru yang dibutuhkan sebagai energi dalam proses penyembuhan luka. Proses angiogenesis dipicu oleh faktor pertumbuhan seperti *vascular endothelial growth factor* (VEGF), *platelet-derived growth factor* (PDGF), dan *basic fibroblast growth factor* (bFGF). Selain angiogenesis, jaringan granulasi akan terbentuk. Jaringan granulasi berfungsi membantu sel untuk bermigrasi yang tersusun dari sel endotel, fibroblas, dan makrofag. Selanjutnya, terjadi reepitelisasi atau pembentukan kembali jaringan rusak yang dimulai dengan proliferasi dan migrasi keratinosit dari tepi luka hingga perlahan ke pusat luka (Öztürk & Ermertcan, 2011).

### D. Fase Remodeling

Fase remodeling merupakan fase terakhir yang memiliki tujuan mempertahankan keseimbangan antara sintesis dan degradasi sel pada proses penyembuhan luka hingga menghasilkan suatu jaringan normal. Fase ini dapat berlangsung selama satu sampai dua tahun. Pada fase remodeling, terjadi kontraksi luka di mana jarak yang terdapat di antara tepi luka menutup. Proses tersebut dapat terjadi karena diferensiasi dari fibroblas menjadi miofibroblas. Miofibroblas menyintesis kolagen yang berperan besar dalam kontraksi dan maturasi jaringan. Selanjutnya, fase ini diikuti dengan berkurangnya produksi matriks ekstraseluler, menurunnya fibroblas, serta sel inflamasi akibat apoptosis (Wu & Chen, 2014; Bainbridge, 2013).



Gambar 2. 1. Proses Penyembuhan Luka

## BAB 3

### Fibroblas sebagai Sel Penyembuh Luka

#### A. Peran Fibroblas dalam Proses Penyembuhan Luka

Fibroblas merupakan sel yang umum ditemukan pada jaringan ikat yang berasal dari mesenkim dengan bentuk sel gepeng, bercabang, dan tampak gelendong jika dilihat dari samping. Dalam melakukan tugasnya, fibroblas diregulasi oleh sitokin dan faktor pertumbuhan. Proliferasi dari fibroblas secara alami distimulasi oleh interleukin- $1\beta$ , *platelet derived growth factor* (PDGF), dan *basic fibroblast growth factor* (bFGF). Sedangkan, migrasi fibroblas menuju daerah luka distimulasi oleh *transforming growth factor* (TGF)-  $\beta$ .

Fibroblas merupakan komponen dalam proses penyembuhan luka yang memiliki berbagai peran penting. Fibroblas memegang peran utama dalam pembentukan jaringan granulasi yang merupakan pengganti matriks sementara. Setelah fibroblas bermigrasi ke daerah luka, fibroblas akan mulai berproliferasi dan menghasilkan proteinase yang bertujuan untuk menurunkan jumlah matriks sementara. Selain itu, fibroblas mendeposisi protein serat dan komponen matriks ekstraseluler lain seperti proteoglikan, asam hyaluronat, glikosaminoglikan, dan fibronektin. Matriks yang dihasilkan fibroblas ini yang nantinya akan mengisi celah pada luka dan menjadi *scaffold* untuk sel bermigrasi, berdiferensiasi, tumbuh, dan melekat selama proses penyembuhan luka (Landén dkk., 2016). Proses angiogenesis pada fase proliferasi juga merupakan

kejadian yang kritikal pada penyembuhan luka dan matriks ekstraseluler memegang peranan penting dalam proses tersebut (Darby dkk., 2014). Selain itu, fibroblas berperan dalam memengaruhi proses reepitelisasi, mensekresi faktor pertumbuhan dan sitokin, serta dapat diaktivasi menjadi miofibroblas yang akan bertanggung jawab dalam kontraksi luka. Oleh karena itu, fibroblas memegang peranan penting dalam proses penyembuhan luka yang dapat menentukan hasil akhir dari proses tersebut (Sumbayak, 2015).

Dalam merespons luka, fibroblas aktif mensintesis komponen matriks ekstraseluler dengan berproliferasi dan meningkatkan fibrinogenesis. Fibroblas memiliki tahap aktivitas yang aktif dan tenang. Pada tahap aktif, fibroblas memiliki sitoplasma yang tampak seperti kumparan dan memiliki anak inti yang jelas menunjukkan bahwa fibroblas sedang mensintesis protein secara aktif (Sumbayak, 2015). Pertumbuhan yang terjadi pada fibroblas dalam proses penyembuhan luka dapat dilihat dari sitotoksitas, viabilitas, proliferasi, dan kemampuan migrasi dari sel tersebut.

## **B. Sitotoksitas dan Viabilitas Sel**

Viabilitas sel adalah kemampuan dari suatu sel untuk bertahan hidup dan memulihkan kondisinya setelah terpapar oleh senyawa aktif. Sedangkan, sitotoksitas sel merupakan kondisi di mana sel mengalami kematian. Senyawa aktif kimiawi yang dipaparkan pada sel dapat memberikan pengaruh bagi metabolisme sel. Terdapat kemungkinan bahwa senyawa aktif tersebut bersifat toksik bagi sel sehingga menyebabkan destruksi dan kematian sel (Aslantürk, 2018). Tingginya viabilitas sel menunjukkan bahwa sel berada dalam kondisi nyaman sehingga sel tetap hidup dengan sehat. Sebaliknya, apabila suatu paparan senyawa aktif menyebabkan tingginya nilai sitotoksitas sel maka senyawa aktif tersebut terbukti bersifat toksik. Oleh karena itu, viabilitas dan sitotoksitas merupakan faktor yang sangat penting dalam proses pertumbuhan sel (Pratiwi, 2011).

### C. Proliferasi Sel

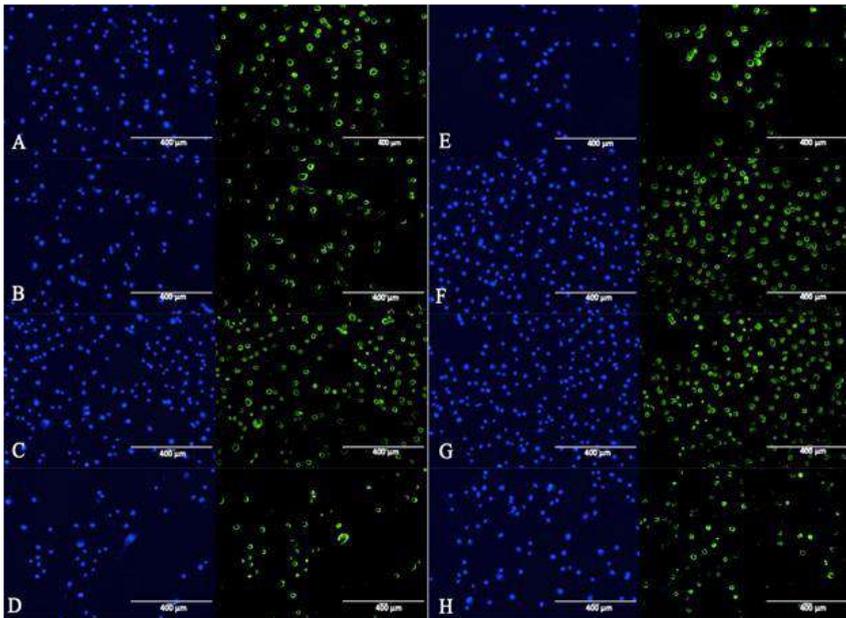
Proliferasi merupakan salah satu faktor kritikal pada pertumbuhan sel yang diakibatkan oleh siklus pembelahan sel aktif yang terdiri dari tahap interfase dan mitosis (Takeuchi & Nakamura, 2014). Dalam keadaan normal, sel di dalam tubuh akan membelah diri untuk menggantikan sel yang sudah mati atau rusak (Rahmasita dkk., 2021). Pada proses penyembuhan luka, faktor pertumbuhan akan memicu proliferasi sel karena diperlukan dalam reepitelisasi, mengembalikan jaringan pembuluh darah, serta membentuk jaringan granulasi (Landén dkk., 2016).

### D. Migrasi Sel

Migrasi merupakan kunci dari pertumbuhan sel normal, respons imun, serta proses patologis. Migrasi sel melibatkan bagian sitoskeleton dari sel sehingga sel dapat bergerak ke arah lain. Dalam proses penyembuhan luka, migrasi merupakan bagian dari proses penting yang terlibat untuk membentuk kembali integritas dan fungsi normal dari jaringan. Kemampuan migrasi dari sel dibutuhkan supaya sel dapat bergerak ke daerah luka dan melakukan tugasnya (Hasanah, 2018). Metode pengujian migrasi sel pada proses penyembuhan luka dapat memberikan informasi mengenai aktivitas migrasi dari galur sel yang kemudian berperan menutup luka (Hasanah, 2018).

Pada proses penyembuhan luka, fibroblas dapat mengalami stress oksidatif yang terjadi akibat tingginya jumlah *Reactive Oxygen Species* (ROS) dalam tubuh. ROS merupakan senyawa sangat reaktif dan tidak stabil yang memiliki kandungan oksigen. ROS dalam jumlah fisiologis akan terlibat dalam proses penyembuhan luka dengan menekan aliran darah, mengirimkan faktor pertumbuhan dan sinyal bagi sel, melawan mikroorganisme, serta mencegah infeksi. Selain itu, ROS memfasilitasi tepi luka dengan menstimulasi proliferasi dan migrasi fibroblas yang akan mengarah ke pembentukan ECM (Cano dkk., 2018). Namun, apabila radikal bebas yang dihasilkan tidak dapat diseimbangkan dengan

antioksidan dalam tubuh, ROS akan meningkat dengan jumlah yang berlebihan sehingga memicu terjadinya stress oksidatif pada sel yang terlibat, salah satunya fibroblas, yang dapat mengakibatkan menurunnya vitalitas sel, meningkatkan apoptosis, serta adanya gangguan dalam pengiriman sinyal sel. Oleh karena itu, apabila ROS meningkat dan terjadi stress oksidatif pada sel, proses penyembuhan luka akan terhambat (Alvarez dkk., 2016; Sarkar, 2012). Gambar pembentukan ROS pada fibroblas dengan pewarnaan flouresen dapat dilihat pada Gambar 3.1 (Fitria et al., 2022).



Gambar 3. 1. Pembentukan ROS dalam fibroblas sebagaimana dievaluasi oleh probe H2DCF-DA (hijau) dan inti sel dengan probe Hoechst (biru); A. Sel fluoresensi hijau pada kelompok pembanding; B. Kelompok kontrol negatif (hanya diinduksi H2O2); C. Positif. Kelompok kontrol positif (asam askorbat); D. Kelompok dengan 10 ppm LgLE; E. 20 ppm; F. 30 ppm; G. 40 ppm; H. 50 ppm. Pengamatan pada perbesaran 100X.



## **BAB 4**

### **Daun Serai Dapur** ***(Cymbopogon Citratus)***

#### **A. Morfologi Serai Dapur**

Serai merupakan jenis tanaman dari *famili Poaceae*. Tanaman ini sering digunakan di daerah tropis maupun subtropis, seperti Asia, India Selatan, Amerika, dan Karibia. Serai menjadi salah satu komoditas terbesar di Indonesia, terutama Aceh (Nasution & Rahmania, 2017; Nasution & Sabila, 2017). Terdapat dua jenis serai yaitu serai wangi (*Cymbopogon nardus L*) dan serai dapur (*Cymbopogon citratus*), kedua serai tersebut memiliki perbedaan. Serai dapur memiliki batang lebih besar, berisi, dan pangkal batangnya berwarna putih, aroma seperti lemon maka sering disebut dengan *lemongrass* dan ada rasa pahit. Sementara itu, serai wangi memiliki batang lebih ramping, berwarna merah, dan sering digunakan untuk pembuatan minyak seperti minyak tawon dan gandapura atau sabun. Persamaan kedua serai ini adalah dapat menghasilkan minyak atsiri (Yatu dkk., 2020).

Serai dapur atau *Cymbopogon citratus* DC yang biasa dikenal dengan *Lemongrass* berasal dari *famili Poaceae/Gramineae* yang tersebar dan digunakan di negara semi tropis dan tropis, terutama Asia Tenggara (Shah dkk., 2011). Serai dapur termasuk dalam salah satu dari 5 tanaman komoditas utama di antara beraneka ragam tanaman di daerah tropis, selain kencur, temulawak, kunyit, akar wangi, dan lengkuas yang memiliki potensi besar untuk dikembangkan penggunaannya sebagai bahan makanan maupun bahan baku industri (Slamet dkk., 2013). Serai dapur yang banyak

ditemukan di Indonesia adalah dari spesies *West Indian Lemongrass* (Sumiarta dkk., 2012). Serai dapur merupakan tanaman rumput-rumputan yang memiliki banyak manfaat, terutama sebagai rempah dan bumbu dapur. Serai dapur merupakan tanaman yang sering digunakan dalam berbagai masakan karena aroma serai yang khas dan tanaman serai merupakan tanaman biasa ditanam di pekarangan rumah atau kebun penduduk (Nasution & Sabila, 2017).

Tanaman serai dapur memiliki batang berlapis-lapis, tidak berkayu, berwarna putih keunguan, berbentuk lurus, daun berwarna hijau, tegak, pipih, bentuk linier dan tunggal dengan lebar antara 1,5-2cm, tekstur permukaan bagian bawah kasar, tinggi tanaman serai ini dapat mencapai 1 meter dan berakar serabut, serta tulang daun yang sejajar. Batang serai dapur tidak berkayu dan berwarna putih keunguan.

Daun dari tanaman serai dapur mengeluarkan bau khas yaitu lemon saat dihancurkan dengan tangan. Tanaman serai dapur tumbuh dengan baik pada suhu 10-33°C dengan matahari yang cukup seperti pada daerah tropis ini dan tumbuh dengan cepat (Sumiarta dkk., 2012; Machraoui dkk., 2018).



Gambar 4. 1. Tanaman serai dapur (A), dua batang serai dapur (B), batang dan daun serai dapur (C)

Selain banyak digunakan sebagai bumbu dapur, serai dapur dikenal dengan khasiatnya di bidang kesehatan. Bagian tanaman serai dapur yang umum digunakan dalam bidang pengobatan, yaitu bagian daun dan minyak atsiri yang dihasilkannya (Zaituni dkk., 2016). Infusi dari daunnya digunakan pada pengobatan tradisional karena memiliki sifat antimikroba, antijamur, antiprotozoal, antidiare, dan antiinflamasi (Qadir & Fatima, 2017). Selain itu, serai dapur juga mengandung antioksidan yang bersifat *scavenger* radikal bebas. Antioksidan yang diperoleh melalui makanan ataupun obat-obatan diperlukan untuk menyeimbangkan jumlah radikal bebas di dalam tubuh ketika antioksidan alami yang dikandung tubuh tidak mencukupi (Nambiar & Matela, 2012).

## **B. Taksonomi Tanaman Serai Dapur**

Berikut merupakan klasifikasi tanaman serai dapur (Shah dkk., 2012):

1. Kingdom: *Plantae*
2. Divisi: *Magnoliophyta*
3. Kelas: *Liliopsida*
4. Order: *Poales*
5. Famili: *Poaceae*
6. Genus: *Cymbopogon*
7. Species: *Cymbopogon citratus*

## **C. Khasiat Serai Dapur dalam Bidang Kesehatan**

Manfaat serai dapur dalam bidang kecantikan yaitu dapat digunakan sebagai pewangi di beberapa produk seperti: sabun, parfum, lilin, dan pembasmi serangga. Serai dapur juga dapat digunakan untuk bumbu dapur dalam menambah aroma masakan, hal tersebut karena aroma daun serai yang khas seperti lemon (Nambiar & Matela, 2012). Tanaman ini juga dapat digunakan sebagai obat herbal untuk obat sakit kepala, batuk, nyeri lambung, diare dan penurun panas (Nuryadin dkk., 2018). Beberapa penelitian telah dilakukan pada tanaman ini dan membuktikan

bahwa tanaman ini memiliki sifat antimikrobal, yang terbukti efektif melawan bakteri Gram negatif dibandingkan dengan gram positif. Salah satu bakteri yang terbukti 80% mati oleh minyak esensial dari ekstrak daun serai dapur adalah bakteri *Escherechia coli* (Mayaud dkk., 2008). Sifat antiinflamasi dan antioksidan karena memiliki kemampuan menghambat radikal bebas, sedangkan anti-karsinogenik dan antimutagenik memiliki kemampuan untuk membatasi dan mencegah pertumbuhan sel kanker (Cheel dkk., 2005). Kandungan pada tanaman serai dapur dapat dilihat pada Tabel 4.1 (Ranade & Thiagarajan, 2015).

Tabel 4. 1. Kandungan nutrisi dan mineral daun serai dapur

Komposisi	Jumlah (w/w)
Karbohidrat	55.00%
Lemak	5.10%
Protein	4.56%
Serat	9.28%
Na	54.8%
K	59.5%
Ca	39.5%
Mg	70%
Fe	0.024%
Mn	0.952%
Zn	121%
P	89.3%
Phytate	11.86 %

#### **D. Komponen Fitokimia Ekstrak Daun Serai Dapur**

Komponen fitokimia mewakili nilai obat suatu tanaman karena memberikan efek dalam pengobatan berbagai jenis penyakit. Komponen fitokimia pada ekstrak etanol daun serai dapur terdiri dari alkaloid, saponin, tanin, steroid, fenol, dan flavonoid (Hasim dkk., 2015).

## 1. Alkaloid

Alkaloid terbentuk dari produk sampingan metabolisme, senyawa alkaloid pada tumbuhan serai dapur digunakan sebagai analgesik, antipasmolik, dan antibakteri (Thorat dkk., 2017).

## 2. Saponin

Saponin merupakan glikosida mencakup steroid dan triterpenoid. Saponin memiliki efek hipokolesterolemik sehingga dapat membantu mengurangi beban metabolisme pada hati dan memiliki sifat antivirus serta dapat melemahkan beberapa jenis sel tumor terutama kanker paru-paru dan darah (Thorat dkk., 2017).

## 3. Tanin

Tanin merupakan polifenol dan salah satu senyawa aktif tumbuhan golongan flavonoid. Secara kimia, tanin terbagi menjadi dua golongan, tanin terkondensasi dan tanin hidrolisis. Tanin memiliki sifat anti-inflamasi, antimikroba dan astringen yang dapat mengikat dan mengendapkan protein. Tanin terbukti memiliki aktivitas antioksidan dan menghambat pertumbuhan tumor (Sari, 2014).

## 4. Fenol

Asam fenolik mengandung asam karboksilat dalam komponen kimia. Asam hidrosikinamat dan hidrosibenzoat merupakan pilar utama asam fenolik seperti asam galat, asam kafeik dan asam p-coumaric. Fenol berperan sebagai antioksidan (Zuraida dkk., 2017).

## 5. Flavonoid

Flavonoid merupakan salah satu golongan metabolit sekunder dalam tanaman dan termasuk kelompok besar polifenol. Flavonoid memiliki berat molekular yang rendah (Zuraida dkk., 2017). Flavonoid ditandai dengan dua cincin fenolik (cincin A dan B) dan dihubungkan dengan tiga jembatan karbon (C6-C3-C6) membentuk struktur skeletal difenilpropane. Berdasarkan level saturasi cincin C, flavonoid terbagi menjadi sub kelas berbeda di antaranya yaitu flavanol, anthocianin,

isoflavonoid, flavanon dan flavon. Flavonoid mempunyai kemampuan sebagai antioksidan dan prooksidan, sifat prooksidan dari flavonoid dapat meningkatkan produksi ROS dengan kemampuan flavonoid untuk menjalani autoksidasi yang dikatalisis oleh logam transisi untuk menghasilkan anion superoksida sehingga dapat meningkatkan jumlah ROS dan menginduksi apoptosis sel kanker melalui kerusakan oksidatif langsung dari DNA, RNA dan atau protein dalam sel, sedangkan antioksidan dapat sebagai penangkap radikal bebas terutama superoksida, radikal peroksil dan hidroksil, selain itu flavonoid sebagai prooksidan dapat menghentikan dan mengatur siklus sel, mengubah jalur sinyal sel pada proses terjadinya kanker yaitu peradangan dan proliferasi serta oksidasi lipid (Abotaleb dkk., 2018; Thorat dkk., Lin dkk., 2008; 2017; Procházková, 2011). Radikal bebas akan mengoksidasi flavonoid dan menghasilkan radikal bebas yang stabil dan kurang reaktif, selain itu penghambatan proliferasi sel berlebih umumnya menjadi salah satu cara pencegahan kanker dengan cara meningkatkan produksi ROS. Flavonoid memiliki kemampuan untuk menginduksi apoptosis sel secara ekstrinsik maupun intrinsik. Pada penelitian sebelumnya, flavonoid telah terbukti memiliki sifat antitumor (Martinez dkk., 2014).

Flavonols (apigenin dan luteolin) merupakan golongan flavonoid yang dominan pada daun serai dapur (Figueirinha, 2008). Apigenin terbukti dapat meningkatkan produksi ROS, menginduksi apoptosis dari jalur ekstrinsik dan intrinsik, mengurangi potensial membran mitokondria serta generasi kalsium pada sel kanker usus (galur sel HCT-116 ) dan luteolin dapat meningkatkan produksi ROS pada sel kanker paru dan menginduksi apoptosis dari jalur ekstrinsik dan intrinsik (Abotaleb dkk., Lin dkk., 2008).



## **BAB 5**

# **Enkapsulasi Kitosan**

### **A. Pengertian Kitosan**

Kitosan merupakan sebuah biopoliaminosakarida liner alami diperoleh dari deasetilasi basa kitin. Kitin adalah komponen utama kutikula pelindung dari berbagai macam binatang krustasea seperti udang, lobster, kerang, udang dan juga terdapat pada serangga, seperti kumbang tanduk (*Xylotrupes gideon*) (Komariah dkk., 2019). Kitosan merupakan biopolimer alam dalam bentuk polisakarida linier (2- amino-2-dioksi- $\beta$ -D-Glukosa) yang diproduksi melalui deasetilasi senyawa kitin, yaitu komponen utama dari cangkang binatang crustacea atau serangga, salah satunya *Xylotrupes gideon* atau kumbang tanduk coklat (Gambar 5.1) (Geisler, 2012). Kumbang tanduk dikenal sebagai hama yang merugikan pada berbagai tanaman, seperti tanaman kelapa, pisang, tebu, longan, kentang, dan jagung. Namun, kitin dari cangkang kumbang tanduk dapat dimanfaatkan dengan mengolahnnya menjadi kitosan. Kitosan memiliki struktur yang mirip dengan selulosa dan memiliki kemampuan untuk membentuk gel matriks dalam penghantaran obat. Kitosan memiliki sifat biokompatibilitas, *biodegradable*, antibakteri, meningkatkan permeabilitas membran, tidak beracun, tidak mahal serta berpotensi sangat tinggi untuk dikembangkan sebagai bahan aktif dan bahan penyalut obat dalam bidang farmasi (Sandeep dkk., 2013; Kurniawati, 2014).



Gambar 5. 1. *Xylotrupes gideon*

Senyawa aktif kitosan dimanfaatkan dalam sistem penghantaran obat karena sifatnya yang istimewa, seperti *biocompatible*, *biodegradable*, *mukoadhesif*, toksisitas rendah, serta memiliki kemampuan difusi dan penetrasi yang baik (Mardiyati dkk., 2012).

Selain itu, kitosan memiliki peran sebagai akselerator pada koagulasi luka dan mengandung sifat antimikroba sehingga dapat mencegah penyebaran infeksi ke jaringan sekitar. Oleh karena itu, kombinasi senyawa aktif dari bahan alami dengan kitosan akan membantu dalam proses penyembuhan luka dan regenerasi jaringan (Zahiri dkk., 2020).

Penggunaan kitosan sebagai bahan penyalut obat karena memiliki struktur yang serupa selulosa dan mampu membentuk gel yang berfungsi sebagai matriks efektif dalam mengendalikan laju obat. Kitosan telah banyak digunakan dalam berbagai macam sistem penghantar obat salah satunya sistem pengendalian penghantaran obat untuk efek pelepasan hormon yang diperpanjang serta digunakan dalam penghantaran obat (Sandeep dkk., 2013).

Sistem penghantaran obat dari senyawa aktif bahan alami dapat dilakukan dengan metode enkapsulasi. Enkapsulasi merupakan teknik penjeratan senyawa aktif dengan bahan penjerat yang memiliki tujuan untuk melindungi senyawa aktif dari kebusukan, meningkatkan kestabilan, serta menutupi aroma atau rasa yang tidak sedap (Ningsih dkk., 2017). Bahan polimer yang

umum digunakan sebagai matriks penjerat salah satunya adalah kitosan (Triwulandari & Nurbayti, 2019). Keunggulan kitosan sebagai bahan penjerat yaitu dapat memperpanjang durasi dari aktivitas obat, meningkatkan efisiensi, serta mengurangi efek samping yang ditimbulkan (Umawiranda & Cahyaningrum, 2014; Choiril dkk., 2016).

## **B. Modifikasi Fisik Kitosan**

Nano kitosan merupakan modifikasi fisik kitosan menjadi nanopartikel yang berukuran 10-1000 nm memiliki beberapa keuntungan di antaranya dapat digunakan secara efektif, stabilitas yang lebih baik, sitotoksitas rendah serta metode persiapan yang sederhana dan ringan (Komariah dkk., 2019).

Nanopartikel mempunyai keunggulan dibandingkan dengan ukuran besar (bulk) karena nanopartikel memiliki nilai perbandingan antara luas permukaan dan volume yang lebih besar apabila dibandingkan dengan bahan sejenis dalam ukuran besar sehingga bersifat lebih reaktif (Arsyi dkk., 2018).

Metode yang dapat digunakan untuk mengubah kitosan menjadi nanopartikel dapat menggunakan metode gemulsi, gelasi ionik, misel terbalik dan metode perakitan diri. Modifikasi fisik kitosan menjadi nanopartikel dapat meningkatkan kerja kitosan dengan stabilitas dan daya serap yang lebih baik karena dengan ukuran nano zat tersebut dapat diserap langsung pada aliran darah (Komariah dkk., 2019).

Cara pengukuran kitosan berpartikel nano bisa diukur dengan dua cara yaitu dengan *Particle Size Analyzer* (PSA) dan *Scanning Electron Microscopy* (SEM). PSA dan SEM merupakan analisis perhitungan partikel secara modern. PSA berfungsi untuk menganalisis distribusi ukuran partikel sedangkan SEM berfungsi untuk mengidentifikasi ukuran dan morfologi pada sampel dalam sebuah gambar (Kurniawati, 2014; Nuraeni dkk., 2013). PSA umum digunakan untuk media cair atau metode basah, dengan mendispersikan material uji serbuk menggunakan media

pendispersi (Desiati dkk., 2018). Metode PSA menggunakan prinsip pancaran cahaya laser yang dinamis untuk mengukur distribusi ukuran partikel, PSA dinilai lebih akurat dibandingkan dengan metode SEM yang menggunakan metode analisa gambar karena menggunakan cahaya laser sebagai media untuk pengukuran partikel.

### **C. Enkapsulasi Kitosan dalam Sistem Penghantaran Obat**

Nanoenkapsulasi merupakan jenis mikroenkapsulasi, teknik untuk menyalurkan zat bioaktif di dalam cangkang berukuran nano yang terbuat dari polimer dan lipid yang terbiodegradasi, dapat berupa padatan, cairan, atau gas ke dalam partikel mikron. Ukuran dari kapsul nano berkisar antara 10-1000 nm tergantung pada ukuran yang diperlukan, sifat fisikokimia, sifat bahan inti dan bahan dinding (penyalut) (Ezhilarasi dkk., 2013). Partikel dengan ukuran nano sangat mudah untuk menembus masuk ke dalam sel-sel individu (Kurniawati, 2014).

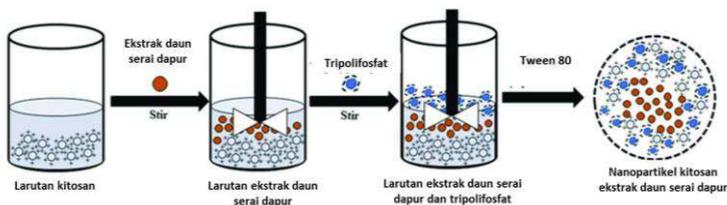
Nanoenkapsulasi ini bertujuan untuk melindungi bahan aktif dari kebusukan, penguapan bahan aktif, kestabilan dari bahan yang mudah menguap, sensitivitas cahaya serta menutupi rasa yang tidak diinginkan dari bahan aktif. Keuntungan dari teknik ini adalah dapat menghasilkan obat yang langsung mencapai target sel dan dapat dengan mudah dan cepat mengirimkan obat dengan konsentrasi yang lebih tinggi ke lokasi sakit (Khirsanakumar dkk., 2018).

Teknik nanoenkapsulasi menggunakan pendekatan *top down* atau *bottom up* untuk pengembangan partikel nano. Pendekatan *top down* menerapkan alat yang tepat untuk pengurangan ukuran dan pembentukan struktur untuk aplikasi nanomaterial yang ingin dikembangkan sedangkan pendekatan *bottom up* bahan dibangun dari partikel kecil dengan pengaturan molekul yang dipengaruhi oleh banyak faktor seperti pH, suhu, konsentrasi dan kekuatan ion. Teknik yang menggunakan pendekatan *top-down* di antaranya adalah emulsifikasi dan penguapan pelarut emulsifikasi sedangkan

teknik fluida superkritis, nanopresipitasi dan teknik koaservasi (proses enkapsulasi yang disebabkan oleh pemisahan fase) termasuk pendekatan *bottom-up* (Sandeep dkk, 2013; Ezhilarasi dkk., 2013).

Metode nanoenkapsulasi ini merupakan salah satu upaya mengoptimalkan kerja senyawa aktif obat pada saat proses pengobatan. Salah satu bahan yang dapat digunakan untuk bahan penyalut obat adalah kitosan. Aplikasi nano kitosan sebagai penyalut obat dapat dimanfaatkan dengan pengobatan tradisional menggunakan tanaman herbal, salah satu jenis tanamannya adalah ekstrak daun serai dapur karena memiliki senyawa aktif seperti flavonoid dan fenol yang memiliki fungsi sebagai antioksidan dan antitumor (Kurniawati, 2014; Martinez dkk., 2014).

Selain itu, modifikasi fisik kitosan menjadi ukuran nanopartikel akan membantu mengatasi senyawa aktif yang sukar larut, meningkatkan bioavailabilitas, serta meningkatkan stabilitas. Metode paling umum yang digunakan untuk menyintesis nanopartikel kitosan adalah metode gelasi ionik dengan ukuran rata-rata partikel kitosan sebesar 780-940 nm (Gambar 5.2). Metode tersebut banyak digunakan karena memiliki proses yang sederhana dan mudah dikontrol. Partikel nano dapat dilakukan karakterisasi agar diketahui distribusi ukuran, kestabilan, serta efisiensi dari partikel. Salah satu metode yang dapat digunakan yaitu melalui uji *Particle Size Analyzer* (PSA).



Gambar 5. 2. Proses enkapsulasi ekstrak dengan kitosan menggunakan metode gelasi ionik

#### **D. Particle Size Analyzer (PSA)**

*Particle Size Analyzer* merupakan metode yang digunakan untuk menganalisis ukuran partikel serta distribusi ukuran partikel dalam nanometer. Ukuran partikel nano memiliki rentang antara 1-1000 nm. Selain itu, dari uji PSA dapat diketahui nilai indeks polidispersitas (PDI) yang menggambarkan distribusi ukuran partikel dan kestabilannya. Hasil dari analisis ditunjukkan dalam tiga distribusi, yaitu volume, nomor, dan intensitas yang menggambarkan kondisi dari sampel partikel (Taba dkk., 2019). Alat PSA bekerja dengan prinsip Dynamic Light Scattering pada partikel yang mengalami pergerakan Brown. Metode pengukuran menggunakan uji PSA dinilai sebagai metode yang akurat, dikarenakan media informasi yang digunakan untuk mengukur objek adalah cahaya laser dengan kecepatan rambat dari cahaya yang besar (Nuraeni dkk., 2013).

Dalam konteks enkapsulasi nano kitosan ekstrak daun serai dapur (ENKEDSD), sebelum memulai pengujian, alat PSA dipanaskan selama 20 menit dan dipastikan bahwa perangkat komputer yang terhubung dengan alat PSA sudah menyala. Sampel ENKEDSD dalam bentuk cairan disiapkan dan diteteskan ke dalam kuvet yang ditambahkan akuades secukupnya sebagai pelarut. Larutan dilakukan pengocokan dengan vortex mixer selama 1 menit. Sampel dimasukkan ke alat PSA dengan memastikan terlebih dahulu bahwa tidak ada larutan yang menempel pada bagian luar kuvet. Alat PSA ditutup kembali dan dilakukan analisis sampel. Sebelum pengukuran, suhu dikondisikan terlebih dahulu, yaitu pada suhu 25°C. Hasil besar ukuran distribusi partikel sampel akan muncul pada monitor. Setelah analisis selesai dilakukan, sampel dikeluarkan dari alat PSA (Nuraeni dkk., 2013).

## BAB 6

### **Nanoenkapsulation Kitosan Ekstrak Daun Serai Dapur dalam Meningkatkan Reactive Oxygen Species (ROS)**

Radikal bebas merupakan produk metabolisme selular normal. Radikal bebas terpenting selama reaksi metabolik adalah radikal bebas yang berasal dari oksigen atau disebut dengan *Reactive Oxygen Species* (ROS). ROS yang merupakan derivate oksigen terbagi menjadi 2 kelompok yaitu radikal dan nonradikal. Kelompok radikal terdiri dari superoksida, hidroksil, radikal alkoksi, dan radikal peroksi yang merupakan kelompok radikal sangat reaktif dan kelompok nonradikal terdiri dari hidrogen peroksida, ozon, peroksida organik, asam hipoklorit, dan asam hipobromus (Phaniendra dkk., 2015).

#### **A. Sumber *Reactive Oxygen Species* (ROS)**

*Reactive Oxygen Species* (ROS) dapat terbentuk karena dua faktor yaitu faktor endogen dan eksogen. Faktor endogen di antaranya adalah mitokondria, peroksisom, retikulum endoplasma, sel fagotik, dan lainnya, sedangkan untuk faktor eksogen di antaranya adalah polusi, alkohol, rokok tembakau, radiasi, dan lainnya (Kardeh dkk., 2014).

#### **B. Peran *Reactive Oxygen Species* (ROS)**

*Reactive Oxygen Species* (ROS) berperan pada kedua sisi kematian dan kehidupan sel, fisiologis dan patologis proses menjadi suatu paradoks dari fungsi ROS. Pada keadaan fisiologis adalah saat jumlah ROS seimbang dengan kapasitas antioksidan didalam tubuh, pada tingkat sedang atau rendah, ROS akan menjadi

menguntungkan dan melibatkan fungsi fisiologis, sel akan terarah pada pertumbuhan, sistem kekebalan terangsang, signaling dan pertahanan sel untuk hidup. ROS dalam jumlah besar atau berlebihan akan menyebabkan terjadinya kerusakan pada beberapa biomolekul termasuk protein, lipid dan DNA mengarah pada peningkatan stress oksidatif pada berbagai penyakit manusia seperti diabetes melitus, penyakit kardiovaskular dan dalam kanker serta dapat mengarahkan sel untuk apoptosis (Kardeh dkk., 2014; Widayati, 2012).

### **C. Stress Oksidatif**

Stress oksidatif merupakan keadaan ketidakseimbangan antara jumlah ROS dan jumlah antioksidan dalam tubuh. ROS adalah senyawa yang memiliki satu atau lebih elektron tidak berpasangan dalam orbitalnya sehingga bersifat sangat reaktif, tidak stabil dan mampu mengoksidasi molekul di sekitarnya seperti protein, lipid dan DNA (Philion, 2018).

#### **1. Protein**

Spesies radikal bebas seperti oksigen, hidrogen, peroksil, alkosil, hidroperoksil dan non radikal seperti air, ozon, HOCl, dan oksigen singlet dapat menginduksi oksidasi protein. Asam amino yang berbeda dalam rantai protein dioksidasi ROS menyebabkan pembentukan protein-protein lintas silang, kehilangan aktivitas enzim, menghasilkan denaturasi dan fungsi protein hilang serta hilangnya fungsi reseptor dan transportasi protein (Cheel dkk., 2005).

#### **2. Lipid**

Stress oksidatif dapat mempengaruhi membran lipid, terutama residu dari asam lemak tak jenuh ganda dari fosfolipid lebih rentan terhadap oksidasi radikal bebas. Peroksidasi lipid terjadi yang mengakibatkan inaktivasi enzim, reseptor yang terikat membrane dan penurunan fluiditas (Cheel dkk., 2005).

### 3. DNA

*Reactive Oxygen Species* (ROS) yang berlebihan dapat merusak asam nukleat. DNA pada mitokondria lebih rentan terhadap serangan ROS karena letak DNA mitokondria terletak dekat dengan tempat produksi ROS. Radikal OH merupakan radikal yang dapat langsung bereaksi dengan semua komponen DNA (purin dan pirimidin, tulang punggung gula deoksiribosa). Hal tersebut menyebabkan sejumlah pergantian dan termasuk kerusakan rantai tunggal dan ganda pada DNA (Phaniendra dkk., 2015). Kerusakan pada DNA sel geminal akan mengalami mutasi yang dapat diturunkan dan DNA pada sel somatik dapat mengarah pada keganasan (Widayati, 2012).

#### **D. Hubungan *Reactive Oxygen Species* (ROS) dan Proses Penyembuhan Luka**

*Reactive Oxygen Species* (ROS) memiliki peran penting dalam proses penyembuhan luka. Meskipun ROS sering dianggap sebagai molekul yang merusak karena potensi mereka untuk menyebabkan stres oksidatif, dalam konteks penyembuhan luka, ROS membantu mengatur berbagai tahap proses penyembuhan. ROS berperan dalam membersihkan area luka dari mikroorganisme patogen, merangsang migrasi sel, dan mempromosikan pembentukan jaringan baru. Namun, keseimbangan ROS sangat penting; kelebihan ROS dapat menghambat penyembuhan dengan menyebabkan kerusakan sel dan jaringan lebih lanjut.

#### **E. Hubungan *Reactive Oxygen Species* (ROS) dan Kanker**

Kanker merupakan penyakit yang melalui proses bertingkat ditentukan oleh inisiasi, promosi dan perkembangan tiga hal tersebut berinteraksi dengan stress oksidatif. Peningkatan sedikit pada jumlah ROS dapat menyebabkan perubahan sementara pada level sel sedangkan peningkatan pada ROS yang berlebihan dapat menyebabkan kerusakan oksidatif yang ireversibel dan kematian

sel serta ROS dapat menginduksi jalur pensinyalan pro-onkogenik dan mutasi DNA menyebabkan karsinogenesis (Asadi dkk., 2019).

Sel kanker menghasilkan jumlah ROS lebih banyak dibandingkan sel normal mengakibatkan peningkatan stress oksidatif. ROS dapat dikatakan berfungsi ganda, saat peningkatan ROS moderat dapat meningkatkan proliferasi dan kelangsungan hidup sel, namun ketika peningkatan ROS pada tingkat tertentu (level toksik) dapat menindas kapasitas antioksidan dan menyebabkan apoptosis sel (Asadi dkk., 2019).

## **F. Enkapsulasi Nano Kitosan Ekstrak Etanol Daun Serai Dapur dalam Meningkatkan ROS**

Spesies oksigen reaktif (ROS) memainkan peran penting dalam proses biologis sel yang berkelanjutan, seperti pensinyalan sel dan fungsi seluler. ROS terbagi menjadi kelompok radikal dan non-radikal, kelompok radikal yang mengandung oksigen ( $O_2$ ) seperti superoxide ( $O_2^-$ ), radikal hidroksil ( $HO\cdot$ ), peroksi radikal ( $ROO\cdot$ ) dan alkoksi radikal ( $RO$ ) lebih reaktif dibandingkan kelompok non radikal di antaranya adalah hidrogen peroksida ( $H_2O_2$ ), asam hipoklorus/hipoklorit ( $HOCl/ClO^-$ ), nitrit oksida ( $NO$ ), nitroksil ( $HNO$ ), dan peroksinitrit ( $ONOO^-$ ), yang berperan dalam berbagai sinyal biologi. Produksi dari ROS yang meningkat akan menyebabkan terjadinya stress oksidatif atau kerusakan oksidatif pada berbagai biomolekul seperti asam nukleat, karbohidrat, lipid, dan protein, yang dapat menyebabkan hilangnya fungsi molekuler dan seluler, yang mengarah pada proses patologi seperti penyakit Alzheimer, diabetes mellitus, penyakit kardiovaskular, *aging* dan kanker (Wu dkk., 2019).

Produksi ROS pada kondisi sel normal berperan dalam stimulasi terhadap pertumbuhan, signaling dan kemampuan hidup sel (Wang dkk., 2017). Produksi ROS pada sel kanker meningkat seiring dengan adanya perubahan yang dipengaruhi faktor lingkungan eksternal (radiasi ion, sinar UV, kebiasaan merokok, transisi metal dan lingkungan yang toksik) maupun internal

(mitokondria, endoplasmik retikulum stress dan peroksisom). Akibat terpaparnya sel normal oleh faktor eksternal mengakibatkan ketidakseimbangan antara jumlah antioksidan dan ROS mengakibatkan homeostasis sel tubuh terganggu, sehingga produksi ROS meningkat pada sel kanker. Produksi ROS internal yang utama bersumber dari mitokondria selama fosforilasi oksidatif, peningkatan jumlah ROS dapat menginduksi sel untuk berapoptosis melalui jalur intrinsik maupun ekstrinsik (NavaneethaKrishnan dkk., 2019). Produksi ROS yang meningkat akan mengaktifkan Akt/ MAPK (*Mitogen-activated protein kinases*) dan menyebabkan perubahan konformasi pada Bcl-2 (*BCL2 apoptosis regulator*), and Bax (*BCL2 Associated X, Apoptosis Regulator*), yang menyebabkan gangguan pada membran mitokondria sehingga mengganggu mitokondria rantai transfer elektron dan menginduksi pelepasan Sitokrom-C, bersama dengan Apaf-1 (faktor pengaktif peptidase apoptosis 1) dan procaspase-9. Sitokrom-C membentuk 'apoptosom' dan mengaktifasi caspase-9, yang kemudian mengaktifkan caspase efektor seperti caspase-3 yang mengaktifkan kematian sel atau apoptosis (Aggarwal dkk., 2019).

Doksorubisin merupakan *gold* standar dalam pengobatan kanker, mekanisme kerja doksorubisin pada sel kanker salah satunya dengan meningkatkan oksidatif stress melalui siklus redox disertai dengan pelepasan zat besi dari sel, ikatan kompleks doksorubisin-zat besi melalui proses katalisis mengkonversi  $O_2$  dan  $H_2O_2$  menjadi radikal yang lebih kuat, sehingga doksorubisin menghasilkan intensitas fluoresensi hijau yang cukup tinggi (Pilco dkk., 2016). Pada kelompok  $H_2O_2$ , berbeda dengan anion superoksida dan radikal hidroksil,  $H_2O_2$  yang kurang reaktif berperan dalam proses fisiologis seperti transduksi sinyal, diferensiasi dan proliferasi sel serta berperan dalam memediasi respons imun. Namun efek tersebut tergantung pada sinyal seluler, konsentrasi lokal dan waktu paparan. Selain berperan dalam proses fisiologis,  $H_2O_2$  dalam sel kanker berperan dalam

diferensiasi, pertumbuhan dan pertahanan hidup sel kanker, tetapi pada jumlah  $H_2O_2$  yang tinggi dapat menyebabkan sel untuk apoptosis (Lennicke dkk., 2015).  $H_2O_2$  dapat menghasilkan radikal hidroksil, salah satu radikal bebas yang sangat reaktif, dari reaksi fenton yang dikatalisis ion besi II ( $Fe^{2+}$ ) (Widayati, 2012; Perillo dkk., 2020; Fauzi, 2018). Tingginya jumlah radikal hidroksil dapat meningkatkan stress oksidatif diperlihatkan dengan intensitas fluoresensi hijau yang cukup tinggi pada kelompok yang diberikan  $H_2O_2$ .

Aktivitas ROS sebagai agen antikanker bekerja dalam menghentikan siklus sel, menginduksi apoptosis, *aging*, dan menghambat angiogenesis, sedangkan aktivitas ROS sebagai aktivitas prokanker meliputi promosi aktivitas proliferasi sel kanker, proses invasi sel, angiogenesis, metastasis dan menekan proses apoptosis (Liou & Storz, 2010). ROS pada sel kanker berperan dalam proses migrasi, proliferasi dan bertahan hidup, untuk mencegah terjadi peningkatan ROS berlebih yang dapat mengarah pada kematian sel maka sel kanker meningkatkan antioksidan untuk mencegah keseimbangan produksi ROS (Reczek & Chandel, 2018). ROS yang meningkat akan dinetralisasi dengan mengupregulasi *nuclear factor erythroid 2-related factor 2* (NRF2) (Reczek & Chandel, 2018), yaitu protein penstabil selama stres oksidatif yang akan mengaktifkan *Transient Receptor Potential Ankyrin 1* (TRPA1), yaitu protein yang berperan mengaktifkan kanal ion dalam influks ion kalsium ke dalam sel (Sari dkk., 2018), keberadaan kalsium dalam sel kanker berperan dalam menjaga keseimbangan ROS dan mencegah terjadinya apoptosis, sehingga sel kanker dapat bertahan hidup. Keberadaan ROS dalam sel HSC-3 diperlihatkan dengan intensitas fluoresensi hijau.

Pada kelompok yang diberikan kitosan dalam bentuk nano partikel, memiliki kemampuan untuk menembus ruang antarsel melalui difusi (Martien dkk., 2012; Wang dkk., 2018). selain itu ukuran partikel kitosan dalam bentuk nano partikel menurunkan reaksi dan meningkatkan efektivitas kitosan (Fu dkk., 2016). Peran

kitosan dalam meningkatkan produksi ROS, terjadi melalui aktivasi signal kalsium ( $\text{Ca}^{2+}$ ) intraselular (Ivanova & Yaneva, 2020), peningkatan kalsium dalam mitokondria akan mengaktifkan enzim yang menghasilkan ROS (Görlach dkk., 2015), seperti *xanthine oxidase*, *lipooxygenase*, *cyclooxygenase* (Phaniendra, 2015), dan *Nicotinamide Adenine Dinukleotide Phosphate- dependent oxidase-2* (*NADPH dependent oxidase-2*) (Hernández dkk., 2019). Radikal bebas yang dihasilkan seperti *superoxide radical* ( $\text{O}_2^{\cdot-}$ ) dan  $\text{H}_2\text{O}_2$  (Simpson & Oliver, 2020). Keberadaan radikal bebas dari aktivasi enzim penghasil ROS yang diinduksi oleh kitosan, diperlihatkan dengan tingginya intensitas fluoresensi hijau yang terbentuk pada kelompok yang diberikan nano kitosan. Hasil penelitian ini selaras dengan penelitian pada sel kanker serviks (HeLa), sel kanker payudara (MCF-7) dan karsinoma hepatoselular (HCC) yang memperlihatkan terjadinya peningkatan produksi ROS setelah diberikan nano kitosan (Jiang dkk., 2019; Martínez dkk., 2018).

Pada kelompok ekstrak etanol daun serai dapur memiliki intensitas fluoresensi yang cukup tinggi dibandingkan dengan kelompok yang tidak diberikan perlakuan. Ekstrak etanol daun serai dapur mengandung flavonoid dan derivatnya seperti apigenin, luteolin, chrysin, kaempferol, myricetin, dan quercetin. Flavonoid bekerja sebagai antioksidan dan prooksidan, sebagai antioksidan flavonoid bekerja dalam menghambat *NADPH oxidase I* ( $\text{NOX}_1$ ) yaitu enzim yang menghasilkan superoksida melalui aktivasi *superoxide* (SOD) salah satu antioksidan yang menghambat enzim prooksidan (Veeramuthu dkk., 2017). Aktivitas flavonoid sebagai prooksidan bekerja dalam menghambat kerja glutation tereduksi (GSH) yaitu sulfohidril tripeptida yang bertindak sebagai antioksidan sehingga terjadi peningkatan ROS seperti anion superoksida,  $\text{H}_2\text{O}_2$ , dan hidrogen radikal (Procházková dkk., 2011). Peningkatan radikal bebas menyebabkan stress oksidatif dan disfungsi mitokondria melalui jalur apoptosis intrinsik yang menyebabkan pelepasan sitokrom C (Aggarwal dkk., 2019). Penelitian ini selaras dengan Phillion dkk. (2017) pemberian ekstrak

serai dapur dapat meningkatkan produksi ROS pada sel limfoma non-Hodgkin (U-937) dan sel Jurkat (E6-1) dengan terdapat peningkatan intensitas fluoresensi hijau, namun pada penelitian menggunakan ekstrak batang serai dapur.

Kitosan dapat menjadi penyalut atau enkapsulasi senyawa aktif bahan alam yang baik dalam meningkatkan stabilitas dan kelarutan, serta pelepasan pada sel target dalam ukuran nano (Fu dkk., 2016). Ekstrak etanol daun serai dapur mengandung senyawa aktif flavonoid yang bekerja dengan menghentikan proses karsinogenesis seperti transformasi sel, invasi, metastasis, dan angiogenesis melalui penghambatan kerja protein kinase, menekan faktor transkripsi, pengaturan siklus sel, dan menginduksi kematian sel (Veeramuthu dkk., 2017).

Enkapsulasi kitosan ekstrak etanol daun serai dapur dengan kitosan yang dimodifikasi secara fisik menjadi nano kitosan menunjukkan intensitas fluoresensi hijau yang meningkat dengan meningkatnya konsentrasi enkapsulasi nano kitosan. Pengkapsulan ekstrak etanol daun serai dapur dengan nano kitosan memberikan efek sinergis sebagai agen antikanker rongga mulut pada HSC-3, hal ini diperlihatkan dengan induksi dari enkapsulasi nano kitosan ekstrak etanol daun serai dapur dalam meningkatkan produksi ROS.

Ekstrak etanol daun serai dapur sebagai senyawa yang bekerja sebagai prooksidan pada sel kanker dapat dihantarkan oleh nano kitosan langsung pada target sel secara spesifik langsung pada mitokondria sehingga dapat segera bekerja dalam dua mekanisme yaitu menghambat kerja glutathione tereduksi (GSH) dan aktivasi signal kalsium ( $Ca^{2+}$ ) intraseluler yang mengaktifkan enzim penghasil ROS, seperti *NADPH dependent oxidase-2*. Semakin tinggi konsentrasi enkapsulasi yang diberikan semakin besar senyawa aktif yang terkandung sehingga daya antikanker akan semakin tinggi (Ilyas dkk., 2015), serta meningkatkan efektivitas kerja dari enkapsulasi nano kitosan ekstrak etanol daun serai dapur dalam meningkatkan produksi ROS. Pada konsentrasi terendah

enkapsulasi nano kitosan ekstrak etanol daun serai dapur, memperlihatkan produksi ROS yang rendah, hal ini dapat terjadi karena waktu yang diperlukan untuk reaksi redoks, melepaskan radikal bebas, dan probe berinteraksi dengan radikal kurang, sehingga intensitas fluoresensi yang dihasilkan rendah. Hasil penelitian lain memperlihatkan dengan konsentrasi yang rendah dapat meningkatkan produksi ROS yang lebih tinggi dibandingkan dengan kontrol negatif, dengan waktu yang lebih panjang 24 hingga 48 jam (Yang dkk., 2020; Wang dkk., 2019; Liew, 2014). Dari penelitian ini kurangnya waktu yang reaksi hingga pengamatan menyebabkan konsentrasi perlakuan memiliki intensitas yang rendah dibandingkan dengan kelompok tanpa perlakuan. Penelitian mengenai enkapsulasi nano kitosan dengan ekstrak lain selain daun serai dapur yaitu dengan minyak esensial buah mengkudu (*Morinda citrifolia*) membuktikan bahwa dengan bantuan enkapsulasi nano kitosan dapat meningkatkan ROS lebih tinggi dibandingkan dengan sel yang tidak diberikan perlakuan pada sel kanker paru-paru manusia (A549) dan pada penelitian lain terbukti dapat meningkatkan ROS pada sel kanker hati (HPEG2) dan prostat (PC3) (Rajivgandhi dkk., 2020; Medawati, 2013).

## **BAB 7**

# **Nanoenkapsulation Kitosan Ekstrak Daun Serai Dapur sebagai Alternatif Penyembuh Luka**

### **A. Aktivitas Antioksidan Senyawa Aktif Tumbuhan**

Pengujian aktivitas antioksidan dari kandungan senyawa aktif dapat dilakukan dengan berbagai cara, salah satunya dengan menggunakan metode 1,1 difenil-2-pikrilhidrazil (DPPH) yang umum digunakan karena pengerjaannya sederhana dan cepat. DPPH merupakan suatu radikal stabil yang dapat memberikan informasi dari kemampuan suatu senyawa dalam meredam radikal bebas (Muthia dkk., 2019). Pengukuran aktivitas antioksidan dengan metode DPPH menggunakan prinsip adanya perubahan warna DPPH berwarna ungu violet menjadi kekuningan dikarenakan adanya atom hidrogen dari senyawa aktif yang berpasangan dengan elektron tidak berpasangan pada DPPH (Lung & Destiani, 2017). Nilai aktivitas antioksidan dinyatakan dalam bentuk IC50, yaitu konsentrasi suatu senyawa yang mampu meredam radikal bebas DPPH sebesar 50%. Senyawa aktif yang memiliki nilai IC50 kurang dari 50 ppm disebut sebagai antioksidan sangat kuat, nilai IC50 50-100 ppm antioksidan kuat, nilai IC50 100-150 ppm antioksidan sedang, dan jika nilai IC50 150-200 ppm antioksidan lemah (Haerani dkk., 2019).

### **B. Kandungan Senyawa Aktif Tumbuhan**

Tumbuhan memiliki karakteristik khas di mana mampu menyintesis berbagai variasi molekular, yang disebut dengan metabolit sekunder (Agustina, 2016). Hal tersebut yang menyebab-

kan senyawa aktif dari tumbuhan banyak dimanfaatkan di berbagai bidang, terutama di bidang pengobatan. Komponen senyawa aktif yang dikandung oleh ekstrak daun serai dapur antara lain yaitu citral  $\alpha$ , citral  $\beta$ , nerol geraniol, citronellal, terpinolen, geraniol asetat, myrecene, terpinol metileptenon, alkaloid, saponin, tannin, steroid, fenol, dan flavonoid (Oladeji dkk., 2019).

### 1. Alkaloid

Alkaloid merupakan senyawa aktif terbanyak dari tumbuhan yang mengandung atom nitrogen. Alkaloid dapat ditemukan pada bunga, biji, daun, ranting, akar, dan kulit batang dari tumbuhan. Alkaloid bersifat basa dan berfungsi sebagai racun yang dapat melindungi tumbuhan dari serangga dan herbivora, faktor pengatur pertumbuhan, dan senyawa simpanan yang mampu menyuplai keperluan unsur tumbuhan (Retno & Purwanti, 2016). Alkaloid dari tanaman dikenal dengan khasiatnya sebagai antidiare, antidiabetes, antimalaria, analgesik, antiseptik, sedative, dan antioksidan (Bribi, 2018).

### 2. Saponin

Saponin merupakan komponen steroid atau triterpene glycoside yang tersebar pada tumbuhan bagian akar, kulit, daun, biji, dan buah. Kandungan saponin pada tanaman telah banyak dimanfaatkan sebagai obat tradisional (Purnamaningsih dkk., 2017). Hal tersebut dikarenakan saponin memiliki sifat biologis yang menguntungkan, yaitu antibakteri, antifungal, antikanker, antiinflamasi, serta antioksidan (Moghimpour & Handali, 2015).

### 3. Flavonoid

Flavonoid merupakan senyawa aktif dari polifenol dengan susunan konfigurasi 15 atom karbon C6-C3-C6 (fenilbenzopiron). Flavonoid dapat ditemukan pada hampir seluruh tumbuhan hijau sehingga hampir seluruh ekstrak tumbuhan mengandung senyawa flavonoid. Aktivitas farmakologis yang dimiliki oleh flavonoid antara lain sebagai antivirus, antiinflamasi, antidiabetes, antimutagenik, antifungal, kardioprotektif, antikanker, serta antioksidan (Arifin & Ibrahim,

2018). Mekanisme pertahanan antioksidan pada flavonoid dalam melawan radikal bebas merupakan mekanisme primer atau scavenger radikal yang bekerja dengan mendonasikan satu elektron pada radikal bebas sehingga akan menghasilkan senyawa yang lebih stabil dan kurang reaktif. Kandungan katekol dan pyrogallol pada flavonoid juga dapat meningkatkan aktivitas scavenger radikal dari flavonoid (Sarkar dkk., 2012; Arief & Widodo, 2018).

#### 4. Tannin

Tanin merupakan senyawa golongan polihidroksi fenol atau polifenol yang dapat membentuk ikatan silang antara protein dengan molekul polisakarida, asam amino, asam lemak, dan asam nukleat secara efektif. Tanin dibagi menjadi tanin terhidrolisis dan tanin terkondensasi. Tanin terkondensasi memiliki ikatan kompleks yang lebih kuat dibandingkan tanin terhidrolisis. Pada bidang kesehatan, tannin memiliki sifat antivirus, antiprotozoal, antikanker, antidiabetes, antialergi, antiinflamasi, serta antimikroba dengan cara mengganggu proses metabolisme patogen tersebut. Selain itu, tanin terkondensasi memiliki sifat antioksidan alami yang dapat melawan radikal bebas sebagai scavenger radikal bebas (Ikalinus dkk., 2015; Hidayah, 2016; Macáková dkk., 2014).

### **C. Ekstraksi Daun Serai Dapur**

Ekstraksi pada bidang farmasi merupakan istilah dari proses pemisahan bahan aktif dari campurannya pada tumbuhan maupun hewan dengan pelarut selektif yang sesuai dengan standar prosedur ekstraksi. Proses ini merupakan salah satu metode yang digunakan untuk menemukan obat tradisional. Tujuan dari standardisasi proses ekstraksi adalah untuk memurnikan zat aktif dari zat lain dengan pelarut tertentu di mana standardisasi ekstraksi ini pula berpengaruh pada kualitas obat herbal tersebut (Wardani, 2017).

Zat yang dapat digunakan sebagai pelarut dalam proses ekstraksi, yaitu alkohol, dietil eter, aseton, dan etil asetat. Umumnya, untuk sampel kering menggunakan metanol 70% sebagai pelarut. Sedangkan, sampel segar menggunakan pelarut metanol 95% karena kandungan air dalam bahan segar masih cukup besar dan penggunaan alkohol 95% akan meningkatkan jumlah kandungan zat yang terdapat dalam suatu ekstrak tanaman. Metode untuk pembuatan ekstrak antara lain terdiri dari maserasi, perkolasi, soxhlet, reflux dan distilasi uap, serta ultrasound assisted solvent. (Moghimpour & Handali, 2014; Damanik dkk., 2014; Wardani, 2017).

Terdapat berbagai metode umum ekstraksi yang sering dilakukan yaitu ekstraksi dengan pelarut (maserasi), destilasi uap, ekstraksi pelarut dengan bantuan ultrasound, perkolasi, soxhlet. Namun seiring dengan perkembangan zaman, terdapat inovasi teknologi dalam proses ekstraksi agar mendapatkan hasil yang tinggi dengan waktu yang relatif singkat, beberapa alternatif metode ekstraksi baru untuk senyawa fitokimia adalah ekstraksi dengan microwave, ekstraksi fluida superkritik dan ekstraksi solven aselerasi (Sayuti, 2017). Sebelum memilih metode yang digunakan, perlu ditentukan terlebih dahulu target ekstraksi, di antaranya adalah senyawa bioaktif yang tidak diketahui atau senyawa yang diketahui atau sekelompok senyawa yang berhubungan secara struktural dalam suatu organisme.

1. Prosedur untuk ekstraksi khususnya dari tumbuhan adalah:
  - a. Pengelompokan bagian tumbuhan (daun, batang dan akar), pengeringan dan penggilingan bagian tumbuhan.
  - b. Pemilihan pelarut, senyawa yang bersifat polar akan larut dalam pelarut polar (air, etanol, metanol dan sebagainya), senyawa yang bersifat semipolar akan larut dalam pelarut semipolar (etil asetat, diklorometan dan lainnya) serta senyawa yang bersifat non polar akan larut dalam pelarut non polar (n-heksan, petroleum eter, kloroform dan sebagainya) (Tetti, 2014).

2. Jenis-jenis metode untuk membuat ekstraksi yaitu sebagai berikut (Wardani, 2017; Tetti, 2014).

a. Maserasi

Maserasi adalah metode sederhana yang sering digunakan untuk skala kecil maupun industri. Metode ini dilakukan dengan memasukkan serbuk tanaman dan pelarut yang sesuai ke dalam wadah inert yang tertutup rapat pada suhu kamar. Ketika tercapai kesetimbangan antara konsentrasi senyawa dalam pelarut dengan konsentrasi dalam sel tanaman proses ekstraksi dihentikan. Setelah ekstraksi selesai, dilakukan penyaringan untuk memisahkan pelarut dari sampel. Kerugian dari metode ini adalah memerlukan banyak waktu dan besar kemungkinan beberapa senyawa hilang karena mungkin ada beberapa senyawa yang sulit diekstraksi pada suhu kamar, tetapi keuntungan dari metode ini adalah dapat menghindari rusaknya senyawa-senyawa yang bersifat termolabil.

Maserasi merupakan teknik pengestrakan paling sederhana yang umum dilakukan. Pada metode ini, serbuk tanaman diekstraksi dengan merendam serbuk pada pelarut spesifik dengan waktu tertentu di suhu ruangan. Wadah inert yang berisi serbuk tanaman dan pelarut ditutup rapat dan disimpan pada suhu ruangan. Senyawa aktif yang berada di dalam sel akan larut karena terdapat perbedaan konsentrasi antara larutan di dalam sel dengan pelarut. Larutan di dalam sel dengan konsentrasi lebih tinggi terdesak keluar dengan proses difusi. Ketika kesetimbangan antara konsentrasi dalam pelarut dan konsentrasi dalam sel tanaman sudah tercapai, proses ekstraksi diberhentikan dan pelarut dipisahkan dari sampel menggunakan saring. Meskipun metode maserasi sudah umum digunakan, metode ini memiliki beberapa kerugian, yaitu membutuhkan waktu yang panjang dan jumlah pelarut yang banyak, serta memiliki kemungkinan adanya senyawa yang hilang (Damanik dkk., 2014);

b. Reflux dan destilasi uap

Metode reflux, sampel dan pelarut dimasukkan bersama ke dalam labu yang dihubungkan dengan kondensor. Pelarut dipanaskan hingga mencapai titik didih. Kemudian, uap terkondensasi dan kembali ke dalam labu. Proses untuk metode destilasi uap sama seperti reflux. Biasanya digunakan untuk mengesktrasi minyak esensial. Selama pemanasan, uap terkondensasi dan terpisah menjadi 2 bagian lalu ditampung dalam wadah yang terhubung dengan kondensor.

c. *Ultrasound- assisted solvent extraction*

Metode ini merupakan modifikasi dari metode maserasi dengan menggunakan bantuan ultrasound (sinyal dengan frekuensi tinggi, 20 kHz). Wadah yang telah terisi serbuk sampel ditempatkan dalam wadah ultrasonic dan ultrasound untuk memberikan tekanan mekanik pada sel sehingga menghasilkan rongga pada sampel, hal tersebut dapat menyebabkan peningkatan kelarutan senyawa dalam pelarut dan meningkatkan hasil ekstraksi.

d. Perkolasi

Pada metode ini, serbuk sampel dibasahi secara perlahan dalam sebuah wadah silinder ruang dilengkapi dengan kran pada bagian bawah. Lalu, pelarut ditambahkan pada atas serbuk sampel dan dibiarkan menetes perlahan. Keuntungan dari metode ini adalah sampel dialiri oleh pelarut baru dan kerugiannya adalah jika sampel pada wadah tidak homogen maka pelarut akan sulit menjangkau seluruh area, membutuhkan banyak pelarut dan waktu.

e. Soxhlet

Metode Soxhlet dilakukan dengan cara menempatkan serbuk sampel dalam sarung selulosa/kertas saring dalam klonsong yang ditempatkan di atas labu dan di bawah kondensor. Pelarut yang sesuai kemudian dimasukkan ke dalam labu dan suhu diatur di bawah suhu reflux.

Keuntungan dari metode ini adalah proses yang kontinyu, sampel terkestraksi oleh pelarut murni hasil kondensasi dan membutuhkan tidak banyak waktu. Namun, kerugiannya adalah senyawa yang bersifat termolabil dapat terdegradasi.

#### **Pembuatan ekstrak daun serai dapur:**

Daun serai dapur ditimbang kemudian dicuci dengan air mengalir dan dikeringkan selama dua minggu. Ekstraksi daun serai dapur dilakukan menggunakan metode maserasi dengan merendam daun serai dapur yang sudah dikeringkan di dalam larutan etanol 70% pada perbandingan 1:10,68 selama 72 jam pada suhu  $\pm 27^{\circ}\text{C}$ .<sup>69</sup> Kemudian, dilakukan pengocokan selama tiga hari secara manual. Pengocokan dilakukan setiap hari selama 15 menit sekali dan diulang selama delapan jam. Setelah tiga hari, dilakukan penyaringan menggunakan kertas saring Whatman dan ekstrak diuapkan menggunakan rotary evaporator dengan suhu 50-60oC untuk memekatkan filtrat hingga diperoleh hasil ekstrak kental.

#### **D. Enkapsulasi Nano Kitosan Ekstrak Daun Serai Dapur**

Enkapsulasi nano kitosan dilakukan dengan melarutkan kitosan 0,3 gram dengan asam asetat 1%. Ekstrak daun serai dapur ditimbang sebanyak 1,0 gram lalu dilarutkan dengan akuades 10 mL. Sebanyak 150 mL larutan ekstrak dicampurkan ke dalam 300 mL larutan kitosan, kemudian dilakukan pengadukan menggunakan magnetic stirrer dan pemanasan 40°C dengan kecepatan 2500 rpm selama 20 menit. Setelah itu, dilanjutkan dengan tanpa pemanasan selama 100 menit, lalu ditambahkan tripolifosfat 0,1% sebanyak 40 mL tetes demi tetes. Kemudian, dilakukan pengadukan selama satu jam dengan kecepatan 2500 rpm. Lalu, larutan tween 80 konsentrasi 0,1% sebanyak 0,1 mL ditambahkan dan dilakukan pengadukan kembali dengan kecepatan 2500 rpm selama satu jam. Setelah itu, karakteristik ukuran partikel nano kitosan ekstrak daun serai dapur dilakukan dengan uji *Particle Size Analyzer* (PSA).<sup>45,71</sup> Selanjutnya, dilakukan

pengenceran pada konsentrasi 100 ppm, 200 ppm, 300 ppm, 400 ppm, dan 500 ppm. Sampel dilakukan sentrifugasi kembali dengan kecepatan 7100 rpm selama 15 menit untuk mendapatkan endapan dan supernatan.

### E. Karakteristik Aktivitas Antioksidan Enkapsulasi Nanokitosan Ekstrak Daun Serai Dapur

Penentuan karakteristik nanopartikel dari ENKEDSD dilakukan untuk memperkirakan kinerja partikel, mengetahui ukuran partikel, serta menentukan distribusi ukuran partikel. Ukuran partikel dari nanopartikel kitosan ditentukan menggunakan alat *Particle Size Analyzer* (Horiba Scientific, Nano Particle Analyzer SZ-100) dengan pengulangan sebanyak tiga kali. Hasil pengukuran partikel dan indeks polidisperitas (PDI) ENKEDSD tercantum pada Tabel 6.1.

Tabel 6. 1. Karakterisasi Nanopartikel ENKEDSD

Sampel	Rerata ± SD		
	Ukuran partikel (nm)	PDI	Zeta Potensial (mV)
ENKEDSD	489,57 ± 3,44	0,69 ± 0,06	31,2 ± 0,87

Rerata ukuran partikel ENKEDSD yaitu sebesar 489,57 nm. Hasil tersebut menunjukkan bahwa ENKEDSD memenuhi syarat sebagai nanopartikel yang memiliki struktur ukuran antara 1-1000 nm. Indeks polidisperitas (PDI) merupakan nilai yang menunjukkan distribusi ukuran partikel dengan rentang antara 0 sampai 1.85. Jika nilai PDI adalah 1 maka partikel tersebut memiliki distribusi ukuran yang luas serta mengandung partikel besar yang dapat mengalami terjadinya sedimentasi. Nilai PDI dari ENKEDSD menunjukkan hasil sebesar 0,69.

Zeta potensial digunakan untuk mengkarakterisasikan sifat muatan dari permukaan nanopartikel yang berkaitan dengan interaksi elektrosatik. Nanopartikel dengan nilai potensial zeta lebih

kecil dari -30mV dan lebih besar dari +30mV memiliki stabilitas yang lebih tinggi.86 Nilai zeta potensial dari ENKEDSD menunjukkan hasil sebesar 31,2 mV.

Aktivitas antioksidan yang dimiliki oleh ENKEDSD ditentukan dengan melakukan uji 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil (DPPH). Uji DPPH merupakan metode pengujian yang sederhana, mudah, cepat, reaktif, serta tidak memerlukan banyak sampel dalam menentukan aktivitas antioksidan dari suatu senyawa (Romulo, 2020). Aktivitas antioksidan dapat ditentukan dengan pengukuran secara kuantitatif suatu senyawa dalam menangkap radikal bebas dari DPPH menggunakan spektrofotometri UV-Vis untuk pengukuran absorbansi, sehingga diketahui nilai aktivitas antioksidan senyawa tersebut dengan peredaman radikal bebas yang dinyatakan dengan nilai IC50. Nilai IC50 merupakan besarnya konsentrasi dari suatu senyawa yang mampu meredam radikal bebas hingga 50% (Nugrahani, 2020).

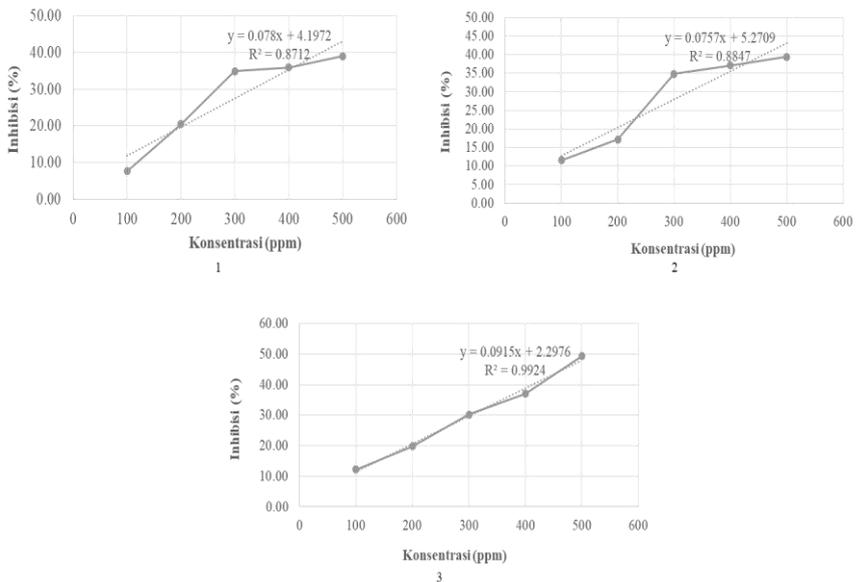
Hasil uji antioksidan ENKEDSD konsentrasi 100 ppm, 200 ppm, 300 ppm, 400 ppm, dan 500 ppm, memperlihatkan persentase inhibisi ENKEDSD rerata berturut-turut sebesar 10,48%, 19,16%, 25,89%, 36,71, dan 31,42%. Persentase inhibisi dapat dilihat pada tabel berikut.

Tabel 6. 2. Rerata persentase inhibisi dan IC50

ENKEDSD	Inhibisi (%)			Rerata	IC50 (µg/mL)
	1	2	3		
100	7.68	11.51	12.25	10,48 ± 2,45	
200	20.53	17.16	19.80	19,16 ± 1,77	
300	34.86	34.76	30.20	25.89 ± 2,67	566,48 ± 31,95
400	35.89	37.13	37.09	36.71 ± 0,70	
500	38.99	39.39	49.34	31.42 ± 5,87	

Pengamatan hasil persentase inhibisi yang diperoleh dapat digunakan untuk menentukan nilai IC50. Nilai IC50 dari enkapsulasi kitosan ekstrak daun serai dapur sebesar 566,48 µg/mL. Perhitungan nilai IC50 dapat diperoleh dari hasil

perhitungan persamaan regresi linier, persamaan regresi dari ENKEDSD ulangan pertama, kedua, dan ketiga berturut-turut dengan nilai nilai  $y = 0,078x + 4,1972$  dan  $R^2 = 0,8712$ , ulangan kedua dengan nilai  $y = 0.0757x + 5.2709$  dan  $R^2 = 0.8847$ , serta ulangan ketiga dengan nilai  $y = 0.0915x + 2.2976$  dan  $R^2 = 0.9924$ . Hasil persamaan regresi dari ENKEDSD pada tiga kali ulangan dapat dilihat pada Gambar 6.1.



Gambar 6. 1. Kurva hubungan konsentrasi ENKEDSD terhadap persentase inhibisi pada ulangan 1, 2, dan 3

Keberhasilan dari proses penyembuhan luka didukung oleh fase penyembuhan yang saling berkoordinasi dan terjadi secara tumpang tindih, yaitu hemostasis, inflamasi, proliferasi, dan remodeling, serta melibatkan berbagai mediator, faktor pertumbuhan, dan sel yang terlibat dalam proses ini, salah satunya adalah fibroblas. Fibroblas merupakan sel yang populasinya banyak ditemukan pada jaringan ikat dan merupakan salah satu sel yang memainkan peran penting dalam proses penyembuhan luka,

terutama pada fase proliferasi. Fibroblas distimulasi oleh berbagai mediator dan faktor pertumbuhan untuk berproliferasi dan bermigrasi ke daerah luka yang kemudian berperan dalam mendeposisi protein serat kolagen dan substansi dasar pembentuk *extraceluller matrix* (ECM) untuk memfasilitasi sel dalam bermigrasi dan membentuk jaringan baru (Wallace dkk., 2021; Dewi, 2018).

Pada proses penyembuhan luka, peran dari oksigen ( $O_2$ ) diperlukan untuk menghasilkan *adenosine triphosphate* (ATP) oleh mitokondria sehingga meningkatkan energi yang diperlukan untuk pembentukan jaringan baru. Namun, terdapat molekul  $O_2$  yang memiliki elektron tidak berpasangan sehingga menjadi suatu molekul yang sangat reaktif, yaitu *Reactive Oxygen Species* (ROS). Bentuk ROS yang umum ditemukan adalah anion superoksida ( $O_2^-$ ), hidrogen peroksida ( $H_2O_2$ ), dan hidroksil (OH). Kadar ROS dalam tubuh yang sangat rendah dapat menginduksi penghentian dalam siklus sel, sedangkan kadar ROS dalam jumlah normal dapat membantu memertahankan fungsi sel, dan kadar ROS yang berlebihan dapat mengakibatkan aktifnya protein pro-apoptosis yang menyebabkan sel mengalami kematian (Dunnill dkk., 2017). Oleh karena itu, jumlah ROS di dalam tubuh perlu diseimbangkan dengan adanya antioksidan yang akan bekerja secara sinergis dalam menyeimbangkan ROS pada proses inflamasi (Andarina & Djauhari, 2017).

Asam askorbat atau vitamin C merupakan antioksidan nonenzimatik dari bahan alami yang telah dikenal sebagai *gold standar* dari antioksidan. Asam askorbat dapat menyeimbangkan jumlah ROS dengan menetralkan anion superoksida dan radikal hidroksil serta berperan mengaktifkan antioksidan lain yang berada di dalam tubuh (Andarina & Djauhari, 2017). Selain dari asam askorbat, antioksidan alami lainnya didapatkan dari senyawa aktif yang dikandung oleh hampir seluruh tumbuhan, salah satunya adalah daun serai dapur atau *Cymbopogon citratus*. Ekstrak dari daun serai dapur terbukti memiliki kandungan senyawa aktif flavonoid, fenol, tanin, saponin, dan alkaloid yang telah dikenal

sebagai antioksidan non enzimatis alami (Trang dkk., 2020). Untuk meningkatkan kestabilan dan melindungi senyawa aktif dari ekstrak daun serai dapur, dilakukan penjeratan dengan polimer alami berupa kitosan (Raza dkk., 2020), yang dimodifikasi fisik menjadi partikel nano. Kitosan yang digunakan berasal dari kumbang tanduk atau *Xylotrupes gideon L* yang merupakan hama tanaman namun memiliki sifat menguntungkan seperti *biocompatible*, *biodegradable*, mukoadhesif, toksisitas rendah, serta memiliki kemampuan difusi dan penetrasi yang baik (Mardiyati, 2012).

Hasil karakterisasi partikel ENKEDSD dengan uji *Particle Size Analyzer* (PSA) memperlihatkan bahwa ENKEDSD memiliki partikel dengan ukuran nano. Menurut Dessy dkk. (dalam Kurniasari & Atun, 2017) suatu partikel nano memiliki ukuran 1-1000 nm. Hasil sebaran partikel dengan nilai PDI 0,035 hingga 0,05 menurut Katherine dkk. (dalam Clayton dkk., 2016) memiliki sebaran partikel yang bersifat monodispersi. Polidispersitas indeks (PDI) ENKEDSD memiliki partikel di atas 0,05 yang masuk ke dalam sebaran partikel yang bersifat polidispersi. Polidispersi merupakan makromolekul dengan berat molekul, ukuran, serta distribusi massa yang beragam (Ferdiansyah dkk., 2017). Nilai Zeta potensial ENKEDSD memiliki stabilitas yang tinggi. Menurut Juliantoni dkk. (2020), nano partikel dengan nilai potensial zeta lebih kecil dari -30mV dan lebih besar dari +30mV memiliki stabilitas yang tinggi. Sistem dispersi dengan nilai zeta potensial yang rendah lebih mudah membentuk agregat seiring dengan gaya *Van der Waals* dalam interaksi partikel. Karakteristik partikel ENKEDSD memiliki partikel nano dengan sebaran polidispersi dan bersifat stabil. Nilai DPPH menunjukkan aktivitas antioksidan yang dimiliki oleh suatu senyawa dengan besarnya aktivitas peredaman radikal bebas DPPH yang ditandai dengan nilai IC50. Semakin kecil nilai IC50 yang dihasilkan oleh suatu senyawa, maka semakin tinggi aktivitas antioksidan yang dikandung (Martiningsih, 2016).

ENKEDSD memiliki aktivitas antioksidan dengan IC50 sangat

lemah. Hal tersebut berdasarkan penggolongan nilai IC50 10-50 ppm mengandung aktivitas antioksidan kuat, 50-100 ppm mengandung aktivitas antioksidan sedang, dan IC50 lebih dari 100 ppm mengandung aktivitas antioksidan yang sangat lemah (Jadid dkk., 2017). Aktivitas antioksidan ENKEDSD terjadi ketika senyawa aktif ENKEDSD mendonorkan atom hidrogen kepada elektron yang tidak berpasangan pada untai radikal bebas yang ditandai dengan perubahan warna DPPH dari ungu menjadi kuning (Ismail dkk., 2017). Oleh karena itu, senyawa aktif ekstrak daun serai dapur yang dilakukan penjeratan dengan nano kitosan dapat menjadi salah satu alternatif alami antioksidan untuk membantu menyeimbangkan jumlah molekul radikal bebas dengan sistem penghantaran dan penyerapan di dalam tubuh yang lebih baik. Hal tersebut sesuai dengan penelitian oleh Husniati (2018) yang memperlihatkan bahwa aktivitas antioksidan pada ekstrak antosianin bunga *Euphorbia milii* yang dienkapsulasi dengan kitosan dapat dipertahankan untuk penyimpanan dan penghantaran yang baik. Selain itu, penelitian oleh Sari dkk. (2017) menunjukkan bahwa ekstrak daun serai dapur merupakan antioksidan yang efektif sebagai *scavenger* radikal bebas dan antioksidan sekunder karena mampu mengurangi potensi redox dan menstabilkan bentuk metal ion yang teroksidasi.

#### **F. Sitotoksisitas, Viabilitas Fibroblas, Poliferasi, dan Migrasi Fibroblas dalam Enkapsulasi Nano Kitosan Ekstrak Daun Serai Dapur**

**Sitotoksisitas fibroblas** merupakan fibroblas yang mengalami kematian setelah terpapar oleh senyawa aktif. **Viabilitas fibroblas** merupakan kemampuan fibroblas untuk bertahan dan tetap hidup setelah terpapar oleh senyawa aktif. **Proliferasi sel** merupakan siklus di mana sel mengalami pembelahan yang aktif. **Migrasi sel** merupakan proses pergerakan sel sebagai respons setelah diberikan perlakuan.

Aktivitas antioksidan dengan IC50 yang sangat lemah dari ENKEDSD memperlihatkan nilai sitotoksitas dengan IC50 tidak toksik, di mana suatu senyawa aktif dikatakan toksik apabila memiliki nilai IC50 kurang dari 1000 ppm (Rusanti dkk., 2017). Hal ini diperlihatkan dengan nilai viabilitas fibroblas yang diberikan ENKEDSD konsentrasi 300 ppm mampu bertahan hidup hingga 90%. Nilai viabilitas sel yang tinggi menunjukkan pemberian ENKEDSD tidak hanya mampu menurunkan stress oksidatif akibat pemberian hidrogen peroksida (stressor), namun mampu meningkatkan viabilitas fibroblas yang ditunjukkan dengan nilai viabilitas lebih tinggi dari kontrol negatif. Selain itu, pemberian ENKEDSD memiliki viabilitas lebih baik dibandingkan kontrol positif yang diberikan antioksidan non enzimatis yang sintetik berupa asam askorbat. Pada penelitian ini, pengamatan viabilitas fibroblas memperlihatkan bahwa nilai viabilitas dari perlakuan ENKEDSD menunjukkan angka yang lebih tinggi dibandingkan kontrol, terutama pada konsentrasi 300 ppm yang memberikan nilai viabilitas paling tinggi. Hal ini sesuai dengan penelitian oleh Sari dkk. (2017) bahwa ekstrak etanol daun serai dapur menunjukkan aktivitas antioksidan yang mampu dalam *scavenging* hidrogen peroksida dan hidroksil, yang mana hidroksil dapat menyebabkan efek langsung terhadap peroksidasi lipid dan merupakan ROS yang paling merusak komponen sel. Hasil pengamatan proliferasi fibroblas pada 24 jam, 48 jam, dan 72 jam memperlihatkan bahwa ENKEDSD tidak hanya dapat meningkatkan viabilitas namun juga mampu menginduksi pertumbuhan fibroblas yang ditandai dengan meningkatnya persentase jumlah fibroblas jika dibandingkan dengan kontrol pada pengamatan 24 jam. Pada pengamatan 48 dan 72 jam memperlihatkan penurunan pada kontrol dan kelompok yang diberikan ENKEDSD, namun kelompok yang diberikan ENKEDSD menunjukkan penurunan daya proliferasi yang tidak terlalu rendah dibandingkan kontrol. Hal ini menunjukkan ENKEDSD dapat memertahankan atau menstabilkan daya proliferasi hingga

pengamatan 72 jam. Penurunan daya proliferasi dari kontrol negatif memungkinkan terjadi karena adanya *human error*, hal tersebut didukung dengan penelitian oleh Lin dkk. (2009) di mana kontrol negatif berupa fibroblas tanpa perlakuan mengalami penurunan viabilitas dan daya proliferasi pada pengamatan 72 jam.

Penelitian oleh Pan dkk. (2022) menunjukkan bahwa aktivitas antioksidan dari serai dapur mampu meningkatkan viabilitas dan proliferasi sel dengan menurunkan stress oksidatif yang diakibatkan oleh tingginya jumlah ROS dan lipid peroksidasi. Hal tersebut sesuai dengan penelitian oleh Roriz dkk.,<sup>107</sup> yang menunjukkan bahwa serai dapur mampu mengurangi terjadinya lipid peroksidasi pada sel otak dikarenakan tingginya konsentrasi flavonoid yang dikandung. Selain itu, serai dapur memperlihatkan efek antioksidan dengan meningkatkan aktivitas enzim superoksida dismutase (SOD) dan menurunkan produksi ROS pada makrofag. Senyawa metabolik seperti flavonoid, tanin, dan saponin pada ENKEDSD mampu meningkatkan agregasi platelet, meregulasi proliferasi sel, sehingga mempercepat proses penyembuhan luka (Roriz dkk., 2014). Pada proses penyembuhan luka, dengan menurunnya stress oksidatif dan produksi ROS pada sel, maka sel inflamasi akan terstimulasi untuk melepaskan beragam mediator dan faktor pertumbuhan, seperti *interleukin-1 $\beta$* , *platelet derived growth factor* (PDGF) dan *basic fibroblast growth factor* (bFGF) yang akan memicu proliferasi dari fibroblas. Untuk mengetahui kemampuan fibroblas dalam bermigrasi ke daerah luka untuk mendeposisi ECM sehingga luka akan tertutup dan lebih stabil (Rognon dkk., 2018). Pengamatan migrasi dilakukan dari titik 0 jam, 2 jam, 4 jam, 6 jam, 24 jam, dan 48 jam. Hasil memperlihatkan pada pengamatan awal 0 jam hingga 6 jam memperlihatkan migrasi bertahap, namun pada pengamatan 24 jam sudah terlihat adanya penutupan meskipun kurang maksimal, sedangkan pengamatan 48 jam semua kelompok terjadi penutupan secara sempurna kecuali pada kelompok fibroblas yang diberikan stressor. Hasil migrasi memperlihatkan pemberian ENKEDSD tidak hanya mampu memertahankan daya

proliferasi, sehingga mampu melakukan migrasi secara sempurna pada pengamatan 48 jam dibandingkan dengan sel yang diberikan stressor. Senyawa aktif dalam daun serai dapur seperti saponin dan flavonoid mampu meningkatkan proliferasi dan migrasi fibroblas dengan menstimulasi sintesis kolagen tipe I (Naibaho dkk., 2013; Zhang dkk., 2016). Hal tersebut sesuai dengan penelitian oleh Hanafiah dkk. (2019) yang menunjukkan bahwa senyawa aktif flavonoid, tanin, saponin, dan steroid yang dikandung oleh tumbuhan *Anredera cordifolia* memiliki kemampuan untuk meningkatkan proliferasi dan migrasi NIH-3T3 fibroblas. Selain itu, hasil penelitian secara *in vitro* oleh Aprilia dkk. 2018) yang menunjukkan bahwa kandungan flavonoid pada madu 1% dapat meningkatkan kemampuan migrasi dari fibroblas.

## **BAB 8**

### **Potensi Serai Dapur sebagai Obat Antikanker Lidah**

Kanker adalah penyakit seluler yang ditandai dengan adanya pertumbuhan sel yang tidak terkendali diikuti dengan proses invasi ke jaringan dan metastasis ke bagian organ tubuh lain. Daerah rongga mulut merupakan salah satu lokasi tubuh yang paling sering terserang kanker, berada pada peringkat ketiga setelah kanker lambung dan leher rahim. Sel kanker yang sering ditemukan adalah karsinoma sel skuamosa *oral* (KSSO) dengan persentase 90%. KSSO dapat berkembang pada bibir, 2/3 anterior lidah, kelenjar saliva, gingiva, dasar mulut dan palatal, namun predileksi yang paling sering adalah pada bagian lateral lidah (75%) dan basis lidah (25%) (Medawati, 2013).

#### **A. Etiologi dan Faktor Predisposisi Kanker Lidah**

Etiologi dari kanker lidah adalah multifaktorial, namun terdapat faktor risiko ekstrinsik dan intrinsik yang dapat meningkatkan risiko kanker lidah. Faktor risiko ekstrinsik meliputi mengonsumsi alkohol, tembakau dengan kebiasaan merokok, dan menyirih. Faktor intrinsik meliputi faktor genetik, infeksi human papillovirus (HPV). Etiologi kanker lidah berbeda di setiap individu berdasarkan tingkat sosial ekonomi, kebiasaan individu itu sendiri dan lingkungan individu itu tinggal secara geografis (del dkk., 2019).

### 1. Tembakau

Beberapa penelitian membuktikan bahwa hampir 90% penderita kanker lidah mempunyai riwayat pengguna tembakau dan meningkat dengan adanya kebiasaan merokok. Penggunaan tembakau dalam jangka waktu yang lama merupakan faktor utama yang penting dan erat hubungannya dengan timbulnya kanker lidah karena pada tembakau yang diubah menjadi rokok memiliki bahan karsinogen yaitu nitrosamin, kandungan utama yang dapat memicu pertumbuhan kanker lidah. Kanker lidah diperkirakan 6 kali lebih sering terjadi pada penderita yang merokok (Wahyuni & Kentjono, 2020).

### 2. Alkohol

Alkohol mengandung bahan karsinogen di antaranya adalah nitrosamine, etanol dan kontaminan uretan. Beberapa penelitian membuktikan adanya hubungan antara konsumsi alkohol yang tinggi terhadap terjadinya kanker lidah. Alkohol adalah zat pelarut yang memiliki kemampuan untuk meningkatkan permeabilitas sel terhadap bahan karsinogen dari tembakau maka kebiasaan mengonsumsi alkohol dan merokok menjadi efek sinergis sehingga mempunyai resiko lebih besar dalam terjadinya kanker lidah dan menjadi salah satu penyebab yang memudahkan terbentuknya leukoplakia karena alkohol dapat menimbulkan iritasi pada mukosa (Wahyuni & Kentjono, 2020).

### 3. Menyirih

Kebiasaan menyirih atau memakan sirih di negara-negara Asia Tenggara sangat berhubungan dengan peningkatan risiko terjadinya kanker lidah. Kebiasaan menyirih terdiri dari buah pinang dan kapur yang dibungkus dengan daun sirih serta tembakau dan kadang ditambahkan pemanis dan bumbu. Kebiasaan ini membuat lesi prekanker menjadi progresif (Wahyuni & Kentjono, 2020).

## **B. Gejala Kanker Lidah**

Gejala dan tanda-tanda kanker lidah ialah ulser yang tidak kunjung membaik lebih dari 2 minggu, terdapat lesi keputihan atau kemerahan (leukoplakia/eritroplakia) yang persisten tanpa penyebab yang jelas, kesulitan mengunyah, kehilangan gigi secara tiba-tiba dan perdarahan serta timbul benjolan tidak sakit dan tanpa sebab (Visalaxi, 2014; Muthu, 2018). Nyeri dan rasa tidak nyaman yang terjadi selama lebih dari 6 bulan dilaporkan pada pasien dengan lesi pada 2/3 anterior lidah dan merupakan suatu keterlambatan dalam menentukan diagnosis. Gejala lain seperti perubahan suara, nyeri pada telinga, pembesaran kelenjar limfonodi pada leher, odinofagi dan disfagia (Taufiqurrahman & Herdini, 2014).

## **C. Gambaran Klinis Kanker Lidah**

Gambaran tahap perkembangan kanker lidah, pada tahap premalignansi terkadang terdapat leukoplakia (patch berwarna putih) atau eritroplakia (patch merah) pada lidah, pada penebalan atau bentuk ulkus merupakan kelainan yang sering ditemukan. Dengan perubahan genetik terjadi pertumbuhan ke arah keganasan sel-sel epitel yang mengalami displasia berubah menjadi sel kanker yang dapat bermetastasis, insidensi resiko itu terjadi sebesar 5-20%. Pada stadium lanjut, ulkus mengalami infiltrasi lebih dalam dengan tepi mengalami indurasi. Pola pertumbuhan makroskopis diklasifikasikan menjadi tipe superfisial yaitu lesi tanpa tonjolan dari selaput lendir di sekitarnya dan beberapa ulserasi dan bintik-bintik putih namun indurasi tidak teraba, tipe pertumbuhan eksofitik merupakan lesi utama yang menonjol secara eksternal dan tipe endofit, indurasi mendalam pada lesi utama yang sering bermetastasis (Gambar 8.1) (Mohri & Tomita, 2016). Kanker lidah pada 1/3 posterior lidah ditemukan pada stadium lanjut dengan prognosis lebih buruk apabila dibandingkan dengan kanker lidah pada bagian anterior lidah, karena daerah 1/3 posterior lidah merupakan daerah yang sulit tervisualisasi dan jarang

menimbulkan gejala (Taufiqurrahman & Herdini, 2014). Selain itu, penebalan atau ulkus sering ditemukan disertai dengan pembesaran kelenjar getah bening pada level I,II,III,IV (Wahyuni & Kentjono, 2020).



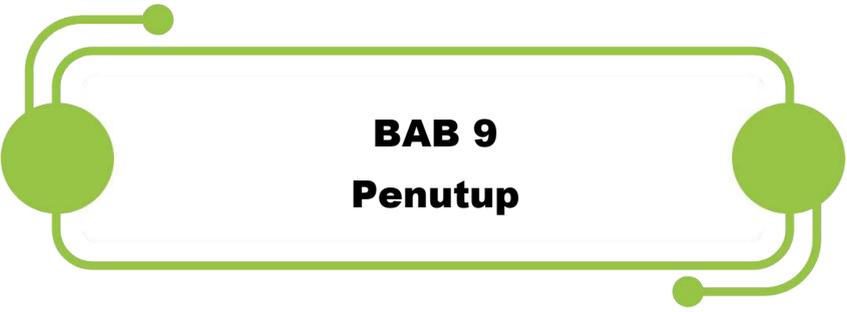
Gambar 8. 1. Bentuk pola pertumbuhan kanker lidah

## **D. Perawatan Kanker Lidah**

Perawatan konvensional untuk kanker lidah terdiri dari bedah, radioterapi, dan kemoterapi dan merupakan perawatan pilihan untuk terapi kanker lidah, perawatan konvensional tersebut memberikan efek samping yang parah pada penderita maka dengan berkembangnya waktu banyak peneliti mencari terapi yang memberikan efek yang lebih nyaman dan aman pada pasien, perawatan modern untuk penanganan kanker lidah meliputi *stem cell* terapi, sel targeting, dan terapi berbasis hormon (Abbas & Rehman, 2018).

## **E. Galur Sel HSC-3**

Galur sel HSC-3 merupakan galur sel kanker lidah yang sering digunakan dalam penelitian di laboratorium untuk menguji suatu perawatan kanker lidah. Galur sel HSC-3 ini berasal dari tumor karsinoma sel skuamosa yang bermetastasis ke kelenjar getah bening dan pertama kali digunakan di Jepang yang berasal dari sel pasien pria berusia 64 tahun (Erdem dkk., 2007). Sel HSC-3 ini sudah dipergunakan pada beberapa penelitian seperti pada penelitian berberine menginduksi apoptosis pada sel kanker mulut manusia HSC-3 dan safrole menginduksi apoptosis pada sel kanker mulut manusia HSC-3 (Ribeiro, 2018).



## **BAB 9**

### **Penutup**

**B**uku "Enkapsulasi Ekstrak Daun Serai Dapur dengan Nano Kitosan sebagai Alternatif dalam Perawatan Luka dan Antikanker" ini menawarkan wawasan mendalam mengenai potensi pemanfaatan bahan alami yang dirancang secara ilmiah dalam meningkatkan kualitas perawatan kesehatan. Buku ini menjelaskan secara rinci tahap demi tahap proses nanoenkapsulasi, analisis ukuran partikel dengan *Particle Size Analyzer* (PSA), serta aplikasi praktisnya dalam pengobatan luka dan antikanker. Ini memberikan harapan baru untuk terapi berbasis tumbuhan yang aman dan efektif.

Enkapsulasi nano kitosan ekstrak daun serai dapur memiliki kandungan senyawa aktif bersifat sebagai antioksidan yang efektif dalam mempercepat proses penyembuhan luka dengan menurunkan tingkat stress oksidatif dari fibroblas, melalui tingginya angka viabilitas serta kemampuan fibroblas dalam tumbuh dan bermigrasi. Konsentrasi ENKEDSD yang memiliki pengaruh paling baik dan signifikan terhadap sitotoksisitas, viabilitas, proliferasi, dan migrasi fibroblas adalah konsentrasi 300 ppm.

Enkapsulasi nano kitosan ekstrak etanol daun serai dapur bekerja efektif dalam menginduksi apoptosis pada sel HSC-3, melalui peningkatan produksi *Reactive Oxygen Species* (ROS), dengan melihat jumlah sel yang berfluoresensi hijau. Konsentrasi enkapsulasi nano kitosan ekstrak etanol daun serai dapur terbaik dalam meningkatkan ROS pada konsentrasi 100%.

Dengan menghadirkan referensi ilmiah dan hasil riset yang komprehensif, buku ini diharapkan menjadi rujukan yang bermanfaat bagi akademisi, praktisi kesehatan, serta peneliti di bidang farmasi dan biomedis. Melalui inovasi ini, diharapkan penelitian lebih lanjut terus berkembang dalam menemukan solusi berbasis alam untuk berbagai tantangan kesehatan.

# Daftar Pustaka

- Abbas, Z., & Rehman, S. (2018). An overview of cancer treatment modalities. *Neoplasm*, 1, 139-157.
- Abbas, Z., & Rehman, S. (2018). An overview of cancer treatment modalities. *Neoplasm*, 1, 139-157.
- Abotaleb, M., Samuel, S. M., Varghese, E., Varghese, S., Kubatka, P., Liskova, A., & Büsselberg, D. (2018). Flavonoids in cancer and apoptosis. *Cancers*, 11(1), 28.
- Abotaleb, M., Samuel, S. M., Varghese, E., Varghese, S., Kubatka, P., Liskova, A., & Büsselberg, D. (2018). Flavonoids in cancer and apoptosis. *Cancers*, 11(1), 28.
- Adi, P., Hapsari, Y. A., Nafilah, A. N., & Arifin, Z. (2019). Jumlah Fibroblas Dan Angiogenesis Setelah Pemberian Gel Getah Jarak Cina Pada Ulserasi Tikus Wistar. *E-Prodenta Journal of Dentistry*, 3(1), 180-186.
- Aggarwal, V., Tuli, H. S., Varol, A., Thakral, F., Yerer, M. B., Sak, K., ... & Sethi, G. (2019). Role of *Reactive Oxygen Species* in cancer progression: molecular mechanisms and recent advancements. *Biomolecules*, 9(11), 735.
- Aggarwal, V., Tuli, H. S., Varol, A., Thakral, F., Yerer, M. B., Sak, K., ... & Sethi, G. (2019). Role of *Reactive Oxygen Species* in cancer progression: molecular mechanisms and recent advancements. *Biomolecules*, 9(11), 735.
- Agustina, S., Ruslan, R., & Wiraningtyas, A. (2016). Skrining fitokimia tanaman obat di kabupaten Bima. *Cakra kimia*, 4(1), 71-76.
- Alvarez-Suarez, J. M., Giampieri, F., Cordero, M., Gasparri, M., Forbes-Hernández, T. Y., Mazzoni, L., ... & Battino, M. (2016). Activation of AMPK/Nrf2 signalling by Manuka honey protects human dermal fibroblasts against oxidative damage by improving antioxidant response and

- mitochondrial function promoting wound healing. *Journal of Functional Foods*, 25, 38-49.
- Andarina, R., & Djauhari, T. (2017). Antioksidan dalam dermatologi. *Jurnal Kedokteran dan Kesehatan: Publikasi Ilmiah Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya*, 4(1), 39-48.
- Aprilia, Y. R., Nadira, N., & Hadi, R. S. (2018). Pengaruh Madu terhadap Migrasi dan Diferensiasi Sel Human Dermal Fibroblast (HDF) sebagai Model Uji Luka In Vitro. *Majalah Kesehatan Pharmamedika*, 10(2), 071-077.
- Arief, H., & Widodo, M. A. (2018). Peranan stres oksidatif pada proses penyembuhan luka. *Jurnal Ilmiah Kedokteran Wijaya Kusuma*, 5(2), 22-28.
- Arifin, B., & Ibrahim, S. (2018). Struktur, bioaktivitas dan antioksidan flavonoid. *Jurnal Zarah*, 6(1), 21-29.
- Arsyi, N. Z., Nurjannah, E., Ahlina, D. N., & Budiyati, E. (2018). Karakterisasi nano kitosan dari cangkang kerang hijau dengan metode gelasi ionik. *Jurnal Teknologi Bahan*.
- Arsyi, N. Z., Nurjannah, E., Ahlina, D. N., & Budiyati, E. (2018). Karakterisasi nano kitosan dari cangkang kerang hijau dengan metode gelasi ionik. *Jurnal Teknologi Bahan*.
- Asadi-Samani, M., Farkhad, N. K., Mahmoudian-Sani, M. R., & Shirzad, H. (2019). Antioxidants as a double-edged sword in the treatment of cancer. In *Antioxidants*. IntechOpen.
- Aslantürk, Ö. S. (2018). In vitro cytotoxicity and cell viability assays: principles, advantages, and disadvantages. *Genotoxicity-A predictable risk to our actual world*, 2, 64-80.
- Ayunda, R. D. (2014). Aktivitas antioksidan ekstrak etanol daun serai (*Cymbopogon citratus*) dan potensinya sebagai pencegah oksidasi lipid.
- Bainbridge, P. (2013). Wound healing and the role of fibroblasts. *Journal of wound care*, 22(8).
- Bribi, N. (2018). Pharmacological activity of alkaloids: a review. *Asian journal of botany*, 1(1), 1-6.

- Bustami DA. (2018). Tinjauan histologi fibroblas dan pemanfaatannya dalam kedokteran gigi. Universitas Trisakti.
- Cano Sanchez, M., Lancel, S., Boulanger, E., & Neviere, R. (2018). Targeting oxidative stress and mitochondrial dysfunction in the treatment of impaired wound healing: a systematic review. *Antioxidants*, 7(8), 98.
- Cheel, J., Theoduloz, C., Rodríguez, J., & Schmeda-Hirschmann, G. (2005). Free radical scavengers and antioxidants from Lemongrass (*Cymbopogon citratus* (DC.) Stapf.). *Journal of agricultural and food chemistry*, 53(7), 2511-2517.
- Cheel, J., Theoduloz, C., Rodríguez, J., & Schmeda-Hirschmann, G. (2005). Free radical scavengers and antioxidants from Lemongrass (*Cymbopogon citratus* (DC.) Stapf.). *Journal of agricultural and food chemistry*, 53(7), 2511-2517.
- Choiril, Z., Ronny Martien, Nanung Danar Dono Z. (2016). Biosintesis dan karakterisasi nano enkapsulasi ekstrak buah mengkudu dengan kitosan- sodium tripolifosfat sebagai kandidat antioksidan alami. Universitas Gadjah Mada.
- Clayton, K. N., Salameh, J. W., Wereley, S. T., & Kinzer-Ursem, T. L. (2016). Physical characterization of nanoparticle size and surface modification using particle scattering diffusometry. *Biomicrofluidics*, 10(5).
- Damanik, D. D. P., Surbakti, N., & Hasibuan, R. (2014). Ekstraksi katekin dari daun gambir (*Uncaria gambir roxb*) dengan metode maserasi. *Jurnal Teknik Kimia USU*, 3(2), 10-14.
- Darby, I. A., Laverdet, B., Bonté, F., & Desmoulière, A. (2014). Fibroblasts and myofibroblasts in wound healing. *Clinical, cosmetic and investigational dermatology*, 301-311.
- de Camargo Cancela, M., Voti, L., Guerra-Yi, M., Chapuis, F., Mazuir, M., & Curado, M. P. (2010). Oral cavity cancer in developed and in developing countries: Population-based incidence. *Head & Neck: Journal for the Sciences and Specialties of the Head and Neck*, 32(3), 357-367.

- del Carmen Migueláñez-Medrán, B., Pozo-Kreiling, J. J., Cebrián-Carretero, J. L., Martínez-García, M. Á., & López-Sánchez, A. F. (2019). Oral squamous cell carcinoma of tongue: Histological risk assessment. A pilot study. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*, 24(5), e603.
- Desiati, R. D., Sugiarti, E., & Ramandhany, S. (2018). Analisa Ukuran Partikel Serbuk Komposit NiCrAl dengan Penambahan Reaktif Elemen untuk Aplikasi Lapisan Tahan Panas [Particle Size Analysis of NiCrAl Composite Powders with Reactive Elements Addition for Thermal Barrier Coating Applications]. *Metalurgi*, 33(1), 27-34.
- Dewi, P. S. (2018). Efektifitas ekstrak lidah buaya terhadap jumlah sel fibroblast pada proses penyembuhan luka incisi marmut. *Intisari Sains Medis*, 9(3).
- Dunnill, C., Patton, T., Brennan, J., Barrett, J., Dryden, M., Cooke, J., ... & Georgopoulos, N. T. (2017). *Reactive Oxygen Species (ROS) and wound healing: the functional role of ROS and emerging ROS-modulating technologies for augmentation of the healing process*. *International wound journal*, 14(1), 89-96.
- Erdem, N. F., Carlson, E. R., Gerard, D. A., & Ichiki, A. T. (2007). Characterization of 3 oral squamous cell carcinoma cell lines with different invasion and/or metastatic potentials. *Journal of oral and maxillofacial surgery*, 65(9), 1725-1733.
- Ezhilarasi, P. N., Karthik, P., Chhanwal, N., & Anandharamakrishnan, C. (2013). Nanoencapsulation techniques for food bioactive components: a review. *Food and bioprocess technology*, 6, 628-647.
- Fauzi, T. M. (2018). Peran Antioksidan Vitamin C Pada Keadaan Stres Oksidatif Dan Hubungan Dengan Kadar Malondialdehid (Mda) Di Dalam Tubuh. *Majalah Ilmiah Methoda*, 8(2), 61-67.
- Ferdiansyah, F., Heriyanto, H., Wijaya, C. H., & Limantara, L. (2017). Pengaruh metode nanoenkapsulasi terhadap

stabilitas pigmen karotenoid dan umur simpan minyak dari buah merah (*Pandanus conoideus* L). *Agritech*, 37(4), 369-376.

- Fitria N, Bustami DA, Komariah K, Kusuma I. The antioxidant activity of lemongrass leaves extract against fibroblasts oxidative stress. *Braz Dent Sci* 2022 Oct/Dec;25 (4): e3434.
- Figueirinha, A., Paranhos, A., Pérez-Alonso, J. J., Santos-Buelga, C., & Batista, M. T. (2008). *Cymbopogon citratus* leaves: Characterization of flavonoids by HPLC–PDA–ESI/MS/MS and an approach to their potential as a source of bioactive polyphenols. *Food Chemistry*, 110(3), 718-728.
- Fu, S., Xia, J., & Wu, J. (2016). Functional chitosan nanoparticles in cancer treatment. *Journal of Biomedical Nanotechnology*, 12(8), 1585-1603.
- Geisler, T. (2012). Analysis of the structure and mechanism of wing folding and flexion in *Xylotrupes gideon* beetle (L. 1767)(Coleoptera, Scarabaeidae). *Acta mechanica et automatica*, 6(3), 37-44.
- Gonzalez, A. C. D. O., Costa, T. F., Andrade, Z. D. A., & Medrado, A. R. A. P. (2016). Wound healing-A literature review. *Anais brasileiros de dermatologia*, 91(5), 614-620.
- Görlach, A., Bertram, K., Hudecova, S., & Krizanova, O. (2015). Calcium and ROS: A mutual interplay. *Redox biology*, 6, 260-271.
- Gracia, I., Utoro, T., Supriatno, S., Astuti, I., Heriyanto, D. S., & Pramono, D. (2017). Epidemiologic profile of oral squamous cell carcinoma in Yogyakarta, Indonesia. *Padjadjaran J Dent*, 29(1), 32-37.
- Haerani, A., Chaerunisa, A. Y., & Subarnas, A. (2019). Antioxidant Activities of *Muntingia calabura*, *Syzygium cumini*, *Ocimum basilicum*, and *Eleutherine bulbosa* using DPPH Method. *Indones J Pharm*, 1(2), 57-61.
- Hanafiah, O. A., Abidin, T., Ilyas, S., Nainggolan, M., & Syamsudin, E. (2019). Wound healing activity of binahong (*Anredera*

- cordifolia (Ten.) Steenis) leaves extract towards NIH-3T3 fibroblast cells. *Journal of International Dental and Medical Research*, 12(3), 854-858.
- Hasanah, U. (2018). *Aktivitas Penghambatan Migrasi Sel Kanker Payudara 4T1 Dengan Pemberian Ekstrak Etilasetat Herba Poguntano (Picria fel-terrae Lour.) (Doctoral dissertation)*.
- Hasanah, U. (2018). *Aktivitas Penghambatan Migrasi Sel Kanker Payudara 4T1 Dengan Pemberian Ekstrak Etilasetat Herba Poguntano (Picria fel-terrae Lour.) (Doctoral dissertation)*.
- Hasim, H., Falah, S., Ayunda, R. D., & Faridah, D. N. (2015). Potential of lemongrass leaves extract (*Cymbopogon citratus*) as prevention for oil oxidation.
- Hernández-Espinosa, D. R., Massieu, L., Montiel, T., & Morán, J. (2019). Role of NADPH oxidase-2 in the progression of the inflammatory response secondary to striatum excitotoxic damage. *Journal of Neuroinflammation*, 16, 1-19.
- Hidayah, N. (2016). Pemanfaatan senyawa metabolit sekunder tanaman (tanin dan saponin) dalam mengurangi emisi metan ternak ruminansia. *Jurnal Sain Peternakan Indonesia*, 11(2), 89-98.
- Huang, S. H. (2013). Oral cancer: Current role of radiotherapy and chemotherapy. *Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal*, 18(2), e233.
- Husniati. (2018) Pengkapsulan ekstrak antosianin bunga *Euphorbia milii*. *Maj Teknol Agri Ind.* 10(2):42–7.
- Ikalinus, R., Widyastuti, S. K., & Setiasih, N. L. E. (2015). Skrining fitokimia ekstrak etanol kulit batang kelor (*Moringa oleifera*). *Indonesia Medicus Veterinus*, 4(1), 71-79.
- Ilyas A, Novianty I, Kimia J. (2015). Identifikasi dan karakterisasi senyawa bioaktif antikanker dari ekstrak etanol kulit batang kayu bitti.
- Irianto, H. E., & Muljanah, I. (2011). Proses dan aplikasi nanopartikel kitosan sebagai penghantar obat. *Squalen*, 6(1), 1-8.

- Ismail, H. F., Hashim, Z., Soon, W. T., Ab Rahman, N. S., Zainudin, A. N., & Majid, F. A. A. (2017). Comparative study of herbal plants on the phenolic and flavonoid content, antioxidant activities and toxicity on cells and zebrafish embryo. *Journal of traditional and complementary medicine*, 7(4), 452-465.
- Ivanova, D. G., & Yaneva, Z. L. (2020). Antioxidant properties and redox-modulating activity of chitosan and its derivatives: Biomaterials with application in cancer therapy. *BioResearch open access*, 9(1), 64-72.
- Jadid, N., Hidayati, D., Hartanti, S. R., Arraniry, B. A., Rachman, R. Y., & Wikanta, W. (2017, June). Antioxidant activities of different solvent extracts of *Piper retrofractum* Vahl. using DPPH assay. In *AIP conference proceedings* (Vol. 1854, No. 1). AIP Publishing.
- Jiang, Y., Yu, X., Su, C., Zhao, L., & Shi, Y. (2019). Chitosan nanoparticles induced the antitumor effect in hepatocellular carcinoma cells by regulating ROS-mediated mitochondrial damage and endoplasmic reticulum stress. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*, 47(1), 747-756.
- Juliantoni, Y., Hajrin, W., & Subaidah, W. A. (2020). Nanoparticle formula optimization of juwet seeds extract (*Syzygium cumini*) using Simplex Lattice Design Method. *Jurnal Biologi Tropis*, 20(3), 416-422.
- Kamel, K. M., Khalil, I. A., Rateb, M. E., Elgendy, H., & Elhawary, S. (2017). Chitosan-coated cinnamon/oregano-loaded solid lipid nanoparticles to augment 5-fluorouracil cytotoxicity for colorectal cancer: extract standardization, nanoparticle optimization, and cytotoxicity evaluation. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 65(36), 7966-7981.
- Kamel, K. M., Khalil, I. A., Rateb, M. E., Elgendy, H., & Elhawary, S. (2017). Chitosan-coated cinnamon/oregano-loaded solid lipid nanoparticles to augment 5-fluorouracil cytotoxicity for colorectal cancer: extract standardization, nanoparticle

- optimization, and cytotoxicity evaluation. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 65(36), 7966-7981.
- Kardeh, S., Ashkani-Esfahani, S., & Alizadeh, A. M. (2014). Paradoxical action of *Reactive Oxygen Species* in creation and therapy of cancer. *European journal of pharmacology*, 735, 150-168.
- Kartika, R. W. (2015). Perawatan luka kronis dengan modern dressing. *Cermin Dunia Kedokteran*, 42(7), 400225.
- Khirsnakumar K, Dineshkumar B, Nair SK. Nanoencapsulation techniques in pharmaceuticals: review. *J.Bio.Innov.*2018.
- Kolokythas, A. (2010). Long-term surgical complications in the oral cancer patient: a comprehensive review. Part I. *Journal of oral & maxillofacial research*, 1(3).
- Komariah. PREPARASI DAN KARAKTERISASI KITIN YANG TERKANDUNG DALAM EKSOSKELETON KUMBANG TANDUK RHINOCEROS BEETLE (*Xylotrupes gideon* L). In *Prosiding Seminar Nasional Pakar* (pp. 1-6).
- DAN KUTU BERAS (*Sitophilus oryzae* L) Komariah, K., Ageng, A., & Kusuma, I. (2019, April). EFEK KOMBINASI ASAM VALPROAT DAN NANO KITOSAN KUMBANG TANDUK (*Xylotrupesgideon*) TERHADAP VIABILITAS DAN SITOTOKSISITAS SEL KANKERLIDAH (HSC-3). In *Prosiding Seminar Nasional Pakar* (pp. 1-6).
- Kurniasari, D., & Atun, S. (2017). Pembuatan dan karakterisasi nanopartikel ekstrak etanol temu kunci (*boesenbergia pandurata*) pada berbagai variasi komposisi kitosan. *Jurnal Sains Dasar*, 6(1), 31-35.
- Kurniawati, N. (2014). Enkapsulasi Nanokitosan Pada Ekstrak Daun Tapak Dara (*Catharanthus roseus*) Sebagai Antihiperlikemia [skripsi]. Bogor (ID): Institut Pertanian Bogor.
- Kusmana, C., & Hikmat, A. (2015). The biodiversity of flora in Indonesia. *Journal of Natural Resources and Environmental Management*, 5(2), 187-198.

- Landén, N. X., Li, D., & Ståhle, M. (2016). Transition from inflammation to proliferation: a critical step during wound healing. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 73, 3861-3885.
- Lennicke, C., Rahn, J., Lichtenfels, R., Wessjohann, L. A., & Seliger, B. (2015). Hydrogen peroxide–production, fate and role in redox signaling of tumor cells. *Cell communication and signaling*, 13, 1-19.
- LebedevaSA, Galenko-YaroshevskyPA(Jr.),SamsonovMYu, ErlichAB, MargaryanAG, MaterenchukMYu, ArshinovIaR, ZharovYuV,ZelenskayaAV, ShelemekhOV, LomsadzeIG, DemuraTA(2023) Molecular mechanisms of wound healing: the role of zinc as an essential microelement. *Research Results in Pharmacology* 9(1):25–39.
- Liew, S. Y., Looi, C. Y., Paydar, M., Cheah, F. K., Leong, K. H., Wong, W. F., ... & Awang, K. (2014). Subditine, a new monoterpenoid indole alkaloid from bark of *Nauclea subdita* (Korth.) Steud. induces apoptosis in human prostate cancer cells. *PloS one*, 9(2), e87286.
- Lin, X., Yu, M., Wu, K., Yuan, H., & Zhong, H. (2009). Effects of pirfenidone on proliferation, migration, and collagen contraction of human Tenon's fibroblasts in vitro. *Investigative ophthalmology & visual science*, 50(8), 3763-3770.
- Lin, Y., Shi, R., Wang, X., & Shen, H. M. (2008). Luteolin, a flavonoid with potential for cancer prevention and therapy. *Current cancer drug targets*, 8(7), 634-646.
- Liou, G. Y., & Storz, P. (2010). *Reactive Oxygen Species* in cancer. *Free radical research*, 44(5), 479-496.
- Lung, J. K. S., & Destiani, D. P. (2017). Uji aktivitas antioksidan vitamin A, C, E dengan metode DPPH. *Farmaka*, 15(1), 53-62.
- Macáková, K., Kolečkář, V., Cahlíková, L., Chlebek, J., Hošťálková, A., Kuča, K., ... & Opletal, L. (2014). Tannins and their

- influence on health. In *Recent advances in medicinal chemistry* (pp. 159-208). Elsevier.
- Machraoui, M., Kthiri, Z., Ben Jabeur, M., & Hamada, W. (2018). Ethnobotanical and phytopharmacological notes on *Cymbopogon citratus* (DC.) Stapf.
- Mardiyati, E., Muttaqien, S. E., & Setyawati, D. R. (2012). Sintesis nanopartikel kitosan-trypoly phosphate dengan metode gelasi ionik: pengaruh konsentrasi dan rasio volume terhadap karakteristik partikel. *Prosiding Pertemuan Ilmiah Ilmu Pengetahuan dan Teknologi Bahan*, 90, 93.
- Mardiyati, E., Muttaqien, S. E., & Setyawati, D. R. (2012). Sintesis nanopartikel kitosan-trypoly phosphate dengan metode gelasi ionik: pengaruh konsentrasi dan rasio volume terhadap karakteristik partikel. *Prosiding Pertemuan Ilmiah Ilmu Pengetahuan dan Teknologi Bahan*, 90, 93.
- Martien, R., Adhyatmika, A., Irianto, I. D., Farida, V., & Sari, D. P. (2012). Perkembangan teknologi nanopartikel sebagai sistem penghantaran obat. *Majalah Farmaseutik*, 8(1), 133-144.
- Martien, R., Adhyatmika, A., Irianto, I. D., Farida, V., & Sari, D. P. (2012). Perkembangan teknologi nanopartikel sebagai sistem penghantaran obat. *Majalah Farmaseutik*, 8(1), 133-144.
- Martinez-Perez, C., Ward, C., Cook, G., Mullen, P., McPhail, D., Harrison, D. J., & Langdon, S. P. (2014). Novel flavonoids as anti-cancer agents: mechanisms of action and promise for their potential application in breast cancer. *Biochemical Society Transactions*, 42(4), 1017-1023.
- Martínez-Torres, A. C., Zarate-Triviño, D. G., Lorenzo-Anota, H. Y., Ávila-Ávila, A., Rodríguez-Abrego, C., & Rodríguez-Padilla, C. (2018). Chitosan gold nanoparticles induce cell death in HeLa and MCF-7 cells through *Reactive Oxygen Species* production. *International journal of nanomedicine*, 3235-3250.

- Martiningsih, N. W., Widana, G. A. B., & Kristiyanti, P. L. P. (2016, August). Skrining fitokimia dan uji aktivitas antioksidan ekstrak etanol daun Matoa (*Pometia pinnata*) dengan metode DPPH. In *Prosiding Seminar Nasional MIPA*.
- Mayaud, L., Carricajo, A., Zhiri, A., & Aubert, G. (2008). Comparison of bacteriostatic and bactericidal activity of 13 essential oils against strains with varying sensitivity to antibiotics. *Letters in applied microbiology*, 47(3), 167-173.
- Medawati, A. (2013). Karsinoma sel skuamosa sebagai salah satu kanker rongga mulut dan permasalahannya. *Insisiva Dental Journal: Majalah Kedokteran Gigi Insisiva*, 2(1).
- Michi, Y., Morita, I., Amagasa, T., & Murota, S. (2000). Human oral squamous cell carcinoma cell lines promote angiogenesis via expression of vascular endothelial growth factor and upregulation of KDR/flk-1 expression in endothelial cells. *Oral oncology*, 36(1), 81-88.
- Moghimpour, E., & Handali, S. (2014). Saponin: properties, methods of evaluation and applications. *Annual Research & Review in Biology*, 5(3), 207-220.
- Mohri, T., & Tomita, Y. (2016). Factors Affecting Recurrence of T1 and T2 Tongue Cancer Undergoing Intraoral Resection. *Otolaryngol*, 6(1), 1-5.
- Muthia, R., Saputri, R., & Verawati, S. A. (2019). Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol Kulit Buah Mundar (*Garcinia forbesii* King.) Menggunakan Metode DPPH (2, 2-Diphenyl-1-Picrylhydrazil). *Jurnal Pharmascience*, 6(1), 74-82.
- Muthu, K., Vaishnavi, V., & Sivadas, G. (2018). Warning signs and symptoms of oral cancer and its differential diagnosis. *Journal of Young Pharmacists*, 10(2), 138.
- Naibaho, O. H., Yamlean, P. V., & Wiyono, W. (2013). Pengaruh basis salep terhadap formulasi sediaan salep ekstrak daun kemangi (*Ocimum sanctum* L.) pada kulit punggung kelinci yang dibuat infeksi *Staphylococcus aureus*. *Pharmacon*, 2(2).

- Nambiar, V. S., & Matela, H. (2012). Potential functions of lemon grass (*Cymbopogon citratus*) in health and disease. *International Journal of Pharmaceutical and Biological Archives*, 3(5), 1035-1043.
- Nambiar, V. S., & Matela, H. (2012). Potential functions of lemon grass (*Cymbopogon citratus*) in health and disease. *International Journal of Pharmaceutical and Biological Archives*, 3(5), 1035-1043.
- Nasution, A. I., & Rahmania, N. (2017). KONSENTRASI HAMBAT DAN BUNUH MINIMUM EKSTRAK SERAI (*Cymbopogon citratus*) TERHADAP *Candida albicans*. *Cakradonya Dental Journal*, 9(1), 55-61.
- Nasution, A. I., & Sabila, C. I. (2017). Gambaran Morfologi *Candida albicans* setelah Terpapar Ekstrak Serai (*Cymbopogon citratus*) pada Berbagai Konsentrasi. *Cakradonya Dental Journal*, 9(2), 107-115.
- NavaneethaKrishnan, S., Rosales, J. L., & Lee, K. Y. (2019). ROS-mediated cancer cell killing through dietary phytochemicals. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2019(1), 9051542.
- Nguyen, C., Mehaidli, A., Baskaran, K., Grewal, S., Pupulin, A., Ruvinov, I., ... & Pandey, S. (2019). Dandelion root and lemongrass extracts induce apoptosis, enhance chemotherapeutic efficacy, and reduce tumour xenograft growth in vivo in prostate cancer. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2019(1), 2951428.
- Ningsih, N., Yasni, S., & Yuliani, S. (2017). SINTESIS NANOPARTIKEL EKSTRAK KULIT MANGGIS MERAH DAN KAJIAN SIFAT FUNGSIONAL PRODUK ENKAPSULASINYA. *Journal of Food Technology & Industry/Jurnal Teknologi & Industri Pangan*, 28(1).
- Ningsih, N., Yasni, S., & Yuliani, S. (2017). SINTESIS NANOPARTIKEL EKSTRAK KULIT MANGGIS MERAH

DAN KAJIAN SIFAT FUNGSIONAL PRODUK ENKAPSULASINYA. *Journal of Food Technology & Industry/Jurnal Teknologi & Industri Pangan*, 28(1).

- Nugrahani, N, A. (2020). Perbedaan uji aktivitas antioksidan antara ekstrak buah kiwi dan apel secara in vitro. *Sci J Farm dan Kesehat*. 10(1):90.
- Nuraeni, W., Daruwati, I., Widyasari, E. M., & Sriyani, M. E. (2013). Verifikasi kinerja alat particle size analyzer (PSA) Horiba LB-550 untuk penentuan distribusi ukuran nanopartikel.
- Nuraeni, W., Daruwati, I., Widyasari, E. M., & Sriyani, M. E. (2013). Verifikasi kinerja alat particle size analyzer (PSA) Horiba LB-550 untuk penentuan distribusi ukuran nanopartikel.
- Nuryadin, Y., Naid, T., Dahlia, A. A., & Dali, S. (2018). Kadar flavonoid total ekstrak etanol daun serai dapur dan daun alang-alang menggunakan spektrofotometri UV-VIS. *Window of Health: Jurnal Kesehatan*, 337-345.
- Nuryadin, Y., Naid, T., Dahlia, A. A., & Dali, S. (2018). Kadar flavonoid total ekstrak etanol daun serai dapur dan daun alang-alang menggunakan spektrofotometri UV-VIS. *Window of Health: Jurnal Kesehatan*, 337-345.
- Nuryadin, Y., Naid, T., Dahlia, A. A., & Dali, S. (2018). Kadar flavonoid total ekstrak etanol daun serai dapur dan daun alang-alang menggunakan spektrofotometri UV-VIS. *Window of Health: Jurnal Kesehatan*, 337-345.
- Ogden, G. R. (2005). Alcohol and oral cancer. *Alcohol*, 35(3), 169-173.
- Oladeji, O. S., Adelowo, F. E., Ayodele, D. T., & Odelade, K. A. (2019). Phytochemistry and pharmacological activities of *Cymbopogon citratus*: A review. *Scientific African*, 6, e00137.
- Oladeji, O. S., Adelowo, F. E., Ayodele, D. T., & Odelade, K. A. (2019). Phytochemistry and pharmacological activities of *Cymbopogon citratus*: A review. *Scientific African*, 6, e00137.

- Öztürk, F., & Ermertcan, A. T. (2011). Wound healing: a new approach to the topical wound care. *Cutaneous and ocular toxicology*, 30(2), 92-99.
- Pan, D., Machado, L., Bica, C. G., Machado, A. K., Steffani, J. A., & Cadoná, F. C. (2022). In vitro evaluation of antioxidant and anticancer activity of lemongrass (*Cymbopogon citratus* (DC) Stapf). *Nutrition and Cancer*, 74(4), 1474-1488.
- Perillo, B., Di Donato, M., Pezone, A., Di Zazzo, E., Giovannelli, P., Galasso, G., ... & Migliaccio, A. (2020). ROS in cancer therapy: the bright side of the moon. *Experimental & molecular medicine*, 52(2), 192-203.
- Phaniendra, A., Jestadi, D. B., & Periyasamy, L. (2015). Free radicals: properties, sources, targets, and their implication in various diseases. *Indian journal of clinical biochemistry*, 30, 11-26.
- Philion C, Ma D, Ruvinov I, Mansour F, Pignanelli C, Noel M, et al. *Cymbopogon citratus* and *Camellia sinensis* extracts selectively induce apoptosis in cancer cells and reduce growth of lymphoma xenografts in vivo. *Oncotarget*. 2017.
- Pilco-Ferreto, N., & Calaf, G. M. (2016). Influence of doxorubicin on apoptosis and oxidative stress in breast cancer cell lines. *International journal of oncology*, 49(2), 753-762.
- Politis, C., Schoenaers, J., Jacobs, R., & Agbaje, J. O. (2016). Wound healing problems in the mouth. *Frontiers in physiology*, 7, 507.
- Pratiwi R. Manfaat kitin bagi kehidupan manusia. *Bid Sumber Daya Laut, Pus Penelit Oseanografi-LIPI*. 2014;39(1):35–43.
- Pratiwi, I. (2011). VIABILITAS NETROFIL YANG DIPAPAR *Streptococcus viridans* DAN DIINKUBASI DENGAN MINYAK ZAITUN.
- Procházková, D., Boušová, I., & Wilhelmová, N. (2011). Antioxidant and prooxidant properties of flavonoids. *Fitoterapia*, 82(4), 513-523.

- Purnamaningsih, H., Nururrozi, A., & Indarjulianto, S. (2017). Saponin: Dampak terhadap Ternak (Ulasan). *Jurnal Peternakan Sriwijaya*, 6(2).
- Qadir, M., & Fatima, K. (2017). Review on pharmacological activity of amygdalin. *Arch Cancer Res*, 5, 10-12.
- Qadir, M., & Fatima, K. (2017). Review on pharmacological activity of amygdalin. *Arch Cancer Res*, 5, 10-12.
- Rahmasita, R., Nuryanti, S., & Supriadi, S. (2021). Analysis of Flavonoid Levels in Tin (*Ficus carica* Linn) Fruit. *Jurnal Akademika Kimia*, 10(1), 32-35.
- Rajivgandhi, G., Saravanan, K., Ramachandran, G., Li, J. L., Yin, L., Quero, F., ... & Li, W. J. (2020). Enhanced anti-cancer activity of chitosan loaded *Morinda citrifolia* essential oil against A549 human lung cancer cells. *International journal of biological macromolecules*, 164, 4010-4021.
- Ranade, S. S., & Thiagarajan, P. (2015). Lemon grass. *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res*, 35(2), 162-167.
- Raza, Z. A., Khalil, S., Ayub, A., & Banat, I. M. (2020). Recent developments in chitosan encapsulation of various active ingredients for multifunctional applications. *Carbohydrate research*, 492, 108004.
- Reczek, C. R., & Chandel, N. S. (2018). ROS promotes cancer cell survival through calcium signaling. *Cancer cell*, 33(6), 949-951.
- Retno, N., & Purwanti Elly, S. (2016). Identifikasi Senyawa Alkaloid dari Batang Karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa*) Sebagai Bahan Ajar Biologi. *Jurnal Pendidikan Biologi Indonesia*, 2, 3.
- Ribeiro, I. P., Rodrigues, J. M., Mascarenhas, A., Kosyakova, N., Caramelo, F., Liehr, T., ... & Carreira, I. M. (2018). Cytogenetic, genomic, and epigenetic characterization of the HSC-3 tongue cell line with lymph node metastasis. *Journal of oral science*, 60(1), 70-81.

- Rodriguez-Merchan, E. C. (2012). Surgical wound healing in bleeding disorders. *Haemophilia*, 18(4), 487-490.
- Rognoni, E., Pisco, A. O., Hiratsuka, T., Sipilä, K. H., Belmonte, J. M., Mobasser, S. A., ... & Watt, F. M. (2018). Fibroblast state switching orchestrates dermal maturation and wound healing. *Molecular systems biology*, 14(8), e8174.
- Romulo, A. (2020, February). The principle of some in vitro antioxidant activity methods. In *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science* (Vol. 426, No. 1, p. 012177). IOP Publishing.
- Roriz, C. L., Barros, L., Carvalho, A. M., Santos-Buelga, C., & Ferreira, I. C. (2014). *Pterospartum tridentatum*, *Gomphrena globosa* and *Cymbopogon citratus*: A phytochemical study focused on antioxidant compounds. *Food research international*, 62, 684-693.
- Rusanti, A., Sukandar, D., & Adawiah, T. R. (2017). Profil fraksi sitotoksik terhadap sel murine leukemia p-388 dari ekstrak biji honje (*Etlingera elatior*).
- Sandeep, A., Sangameshwar, K., Mukesh, G., Chandrakant, R., & Avinash, D. (2013). A brief overview on chitosan applications. *Indo Am J Pharmaceutical Res*, 13(2), 1564-1574.
- Sari, D. M., Lestaris, T., Alexandra, F. D., Jelita, H., & Thalib, I. (2017). Antioxidant and anti-glycation activity of ethanol lemongrass (*Cymbopogon citratus*) leaves extract. *Int J Pharmacogn Phytochem Res*, 9(5), 710-715.
- Sari, F. P., Satrio, K., & Sastrawan, I. G. G. (2018). Transient receptor potential ankyrin 1 (TRPA1) sebagai target terapi mutakhir dalam penatalaksanaan small cell lung cancer. *Essence Sci Med J*, 1, 30-5.
- Sari, S. P. (2014). Aktivitas Sitotoksik ekstrak kasar daun rumput bambu (*Lopatherum Gracile* B.) terhadap larva udang *Artemia Salina* Leach dan identifikasi awal senyawa aktifnya

(Doctoral dissertation, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim).

- Sarkar, A., Middy, T. R., & Jana, A. D. (2012). A QSAR study of radical scavenging antioxidant activity of a series of flavonoids using DFT based quantum chemical descriptors—the importance of group frontier electron density. *Journal of Molecular Modeling*, 18(6), 2621-2631.
- Sayuti, M. (2017). Pengaruh perbedaan metode ekstraksi, bagian dan jenis pelarut terhadap rendemen dan aktifitas antioksidan bambu laut (*Isis hippuris*). *Technology Science and Engineering Journal*, 1(3).
- Shah, G., Shri, R., Panchal, V., Sharma, N., Singh, B., & Mann, A. S. (2011). Scientific basis for the therapeutic use of *Cymbopogon citratus*, stapf (Lemon grass). *Journal of advanced pharmaceutical technology & research*, 2(1), 3-8.
- Shah, G., Shri, R., Panchal, V., Sharma, N., Singh, B., & Mann, A. S. (2011). Scientific basis for the therapeutic use of *Cymbopogon citratus*, stapf (Lemon grass). *Journal of advanced pharmaceutical technology & research*, 2(1), 3-8.
- Shih, Y. L., Hung, F. M., Lee, C. H., Yeh, M. Y., Lee, M. H., Lu, H. F., ... & Chung, J. G. (2017). Fisetin induces apoptosis of HSC3 human oral cancer cells through endoplasmic reticulum stress and dysfunction of mitochondria-mediated signaling pathways. *in vivo*, 31(6), 1103-1114.
- Silalahi, M. (2020). Essential Oil pada *Cymbopogon citratus* (DC.) Stapf Dan Bioaktivitasnya. *Titian Ilmu: Jurnal Ilmiah Multi Sciences*, 12(1), 7-13.
- Simpson, D. S., & Oliver, P. L. (2020). ROS generation in microglia: understanding oxidative stress and inflammation in neurodegenerative disease. *Antioxidants*, 9(8), 743.
- Slamet, Supranto, Riyanto. (2013). Studi perbandingan perlakuan bahan baku dan metode distilasi terhadap rendemen dan kualitas minyak atsiri sereh dapur (*Cymbopogon citratus*). *AJChE*.

- Sumbayak, E.M. (2015). Fibroblas:struktur dan peranannya dalam penyembuhan luka. *J Kedokt Meditek* [Internet]. 21(6):1–6. Available from: <http://ejournal.ukrida.ac.id/ojs/index.php/Meditek/article/view/1169>
- Sumiartha, K., Kohdrata, N., & Antara, N. S. (2012). Modul Pelatihan Budidaya dan Pasca Panen Tanaman Sereh (*Cymbopogon citratus* (DC.) Stapf.). Bali: Pusat Studi Ketahanan pangan Universitas Udayana.
- Sumiartha, K., Kohdrata, N., & Antara, N. S. (2012). Modul Pelatihan Budidaya dan Pasca Panen Tanaman Sereh (*Cymbopogon citratus* (DC.) Stapf.). Bali: Pusat Studi Ketahanan pangan Universitas Udayana.
- Süntar, I., Akkol, E. K., Nahar, L., & Sarker, S. D. (2012). Wound healing and antioxidant properties: do they coexist in plants?. *Free radicals and antioxidants*, 2(2), 1-7.
- Taba, P., Parmitha, N. Y., & Kasim, S. (2019). Sintesis nanopartikel perak menggunakan ekstrak daun salam (*Syzygium polyanthum*) sebagai bioreduktor dan uji aktivitasnya sebagai antioksidan. *Indonesian Journal of Chemical Research*, 7(1), 51-60.
- Takeuchi T, Nakamura H. (2014). Cell proliferation and development. *Dev Growth Differ*. 2014;56(5):323–323.
- Taufiqurrahman, T., & Herdini, C. (2014). Metastasis leher tersembunyi pada karsinoma lidah T1-T2. *Jurnal Kesehatan Andalas*, 3(3).
- Tetti, M. (2014). Ekstraksi, pemisahan senyawa, dan identifikasi senyawa aktif. *Jurnal Kesehatan*, 7(2).
- Thorat, P. P., Sawate, A. R., Patil, B. M., & Kshirsagar, R. B. (2017). Proximate and phytonutrient content of *Cymbopogon citratus* (Lemongrass) leaf extract and preparation of herbal cookies. *International Journal of Chemical Studies*, 5(6), 758-762.

- Trang, D. T., Hoang, T. K. V., Nguyen, T. T. M., Van Cuong, P., Dang, N. H., Dang, H. D., ... & Dat, N. T. (2020). Essential oils of lemongrass (*Cymbopogon citratus* Stapf) induces apoptosis and cell cycle arrest in A549 lung cancer cells. *BioMed Research International*, 2020(1), 5924856.
- Triwulandari, E., & Nurbayti, S. (2019). Enkapsulasi asam folat menggunakan nanopartikel kitosan dengan metode gelasi ionik (Bachelor's thesis, Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Syarif Hidayatullah Jakarta).
- Triwulandari, E., & Nurbayti, S. (2019). Enkapsulasi asam folat menggunakan nanopartikel kitosan dengan metode gelasi ionik (Bachelor's thesis, Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Syarif Hidayatullah Jakarta).
- Umawiranda, P. F., & Cahyaningrum, S. E. (2014). Enkapsulasi pirazinamid menggunakan alginat dan kitosan encapsulation of pyrazinamide using alginate and chitosan. *UNESA Journal Of Chemistry*, 3, 146-153.
- Umawiranda, P. F., & Cahyaningrum, S. E. (2014). Enkapsulasi pirazinamid menggunakan alginat dan kitosan encapsulation of pyrazinamide using alginate and chitosan. *UNESA Journal Of Chemistry*, 3, 146-153.
- Vasconcelos, M. G., Mafra, R. P., Vasconcelos, R. G., Medeiros, A. M. C. D., & Queiroz, L. M. G. (2014). Squamous cell carcinoma of the tongue: clinical and morphological analysis of 57 cases and correlation with prognosis. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, 50(5), 359-363.
- Veeramuthu, D., Raja, W. R. T., Al-Dhabi, N. A., & Savarimuthu, I. (2017). Flavonoids: anticancer properties. *Flavonoids-From biosynthesis to human health*, 287.
- Visalaxi, G. (2014). Oral cancer early detection and stages using various methods. *International Journal of Innovative Research in Computer and Communication Engineering*, 2(11), 6394-400.

- Wahyuni, S. S., & Kentjono, W. A. (2020). Diagnosis dan Penatalaksanaan Karsinoma Lidah. *Jurnal THT-KL*, 5(1), 44-61.
- Wallace, H., A., Basehore BM, Zito PM. (2021). Wound healing phases [Internet]. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL). Available from: <http://europepmc.org/books/NBK470443>
- Wang, C., Li, S., Ren, H., Sheng, Y., Wang, T., Li, M., ... & Liu, C. (2019). Anti-proliferation and pro-apoptotic effects of diosmetin via modulating cell cycle arrest and mitochondria-mediated intrinsic apoptotic pathway in MDA-MB-231 cells. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*, 25, 4639.
- Wang, H., Yu, X., Su, C., Shi, Y., & Zhao, L. (2018). Chitosan nanoparticles triggered the induction of ROS-mediated cytoprotective autophagy in cancer cells. *Artificial cells, nanomedicine, and biotechnology*, 46(sup1), 293-301.
- Wang, J., Luo, B., Li, X., Lu, W., Yang, J., Hu, Y., ... & Wen, S. (2017). Inhibition of cancer growth in vitro and in vivo by a novel ROS-modulating agent with ability to eliminate stem-like cancer cells. *Cell death & disease*, 8(6), e2887-e2887.
- Wardani, K. R. (2017). Potensi Ekstrak Serai Dapur (*Cymbopogon citratus* (Dc.) Stapf) Sebagai Antibakteri Terhadap *Ralstonia solanacearum* Pada Tanaman Tomat (*Lycopersicon esculentum* Mill.) (Doctoral dissertation, Universitas Brawijaya).
- Wardani, K. R. (2017). Potensi Ekstrak Serai Dapur (*Cymbopogon citratus* (Dc.) Stapf) Sebagai Antibakteri Terhadap *Ralstonia solanacearum* Pada Tanaman Tomat (*Lycopersicon esculentum* Mill.) (Doctoral dissertation, Universitas Brawijaya).

- Warnakulasuriya, S., Sutherland, G., & Scully, C. (2005). Tobacco, oral cancer, and treatment of dependence. *Oral oncology*, 41(3), 244-260.
- Widayati, E. (2012). Oksidasi biologi, radikal bebas, dan antioxidant. *Majalah Ilmiah Sultan Agung*, 50(128), 26-32.
- Wilkinson, H. N., & Hardman, M. J. (2020). Wound healing: cellular mechanisms and pathological outcomes. *Open biology*, 10(9), 200223.
- Wilkinson, H. N., & Hardman, M. J. (2020). Wound healing: cellular mechanisms and pathological outcomes. *Open biology*, 10(9), 200223.
- World Health Organization (WHO). Indonesia fact sheets. International Agency for Research on Cancer. 2012.
- Wu, L., Sedgwick, A. C., Sun, X., Bull, S. D., He, X. P., & James, T. D. (2019). Reaction-based fluorescent probes for the detection and imaging of reactive oxygen, nitrogen, and sulfur species. *Accounts of chemical research*, 52(9), 2582-2597.
- Wu, Y. S., & Chen, S. N. (2014). Apoptotic cell: linkage of inflammation and wound healing. *Frontiers in pharmacology*, 5, 1.
- Yang, H., Liu, B. F., Xie, F. J., Yang, W. L., & Cao, N. (2020). Luteolin induces mitochondrial apoptosis in HT29 cells by inhibiting the Nrf2/ARE signaling pathway. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 19(3), 2179-2187.
- Yatuu, U. S., Jusuf, H., & Lalu, N. A. S. Pengaruh Perasan Daun Serai Dapur (*Cymbopogon Citratus*) Terhadap Kematian Larva *Aedes Aegypti*. *Jambura J Heal Sci Res [Internet]*. 2020; 2 (1): 32–42.
- Yulianti, L., Bramono, K., Mardiyari, E., & Freisleben, H. J. (2015). Ekspresi Protein Aquaporin3 Pada Fibroblas Dan Keratinosit Kulit Manusia Yang Diinduksioleh Ekstrak Etanol *Centella Asiatica* Dalam Nanopartikel Kitosan. *JurnalSuplemen*, 42, 7-17.

- Zahiri, M., Khanmohammadi, M., Goodarzi, A., Ababzadeh, S., Farahani, M. S., Mohandesnezhad, S., ... & Ai, J. (2020). Encapsulation of curcumin loaded chitosan nanoparticle within poly ( $\epsilon$ -caprolactone) and gelatin fiber mat for wound healing and layered dermal reconstitution. *International journal of biological macromolecules*, 153, 1241-1250.
- Zahiri, M., Khanmohammadi, M., Goodarzi, A., Ababzadeh, S., Farahani, M. S., Mohandesnezhad, S., ... & Ai, J. (2020). Encapsulation of curcumin loaded chitosan nanoparticle within poly ( $\epsilon$ -caprolactone) and gelatin fiber mat for wound healing and layered dermal reconstitution. *International journal of biological macromolecules*, 153, 1241-1250.
- Zaidi, A., & Green, L. (2019). Physiology of haemostasis. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*, 20(3), 152-158.
- Zaituni, Z., Khathir, R., & Agustina, R. (2016). Penyulingan minyak atsiri sereh dapur (*Cymbopogon citratus*) dengan metode penyulingan air-uap. *Jurnal Ilmiah Mahasiswa Pertanian*, 1(1), 1009-1016.
- Zhang, E., Gao, B., Yang, L., Wu, X., & Wang, Z. (2016). Notoginsenoside Ft1 promotes fibroblast proliferation via PI3K/Akt/mTOR signaling pathway and benefits wound healing in genetically diabetic mice. *Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 356(2), 324-332.
- Zuraida, Z., Sulistiyani, S., Sajuthi, D., & Suparto, I. H. (2017). Fenol, flavonoid, dan aktivitas antioksidan pada ekstrak kulit batang pulai (*Alstonia scholaris* R. Br). *Jurnal Penelitian Hasil Hutan*, 35(3), 211-219.

# Indeks

## A

Alkaloid, iii, 1, 3, 7, 20, 21, 39,  
48, 69

Antikanker, iv, 1, 2, 5, 6, 8,  
34, 36, 39, 40, 59, 66

Antimikroba, 1, 7, 10, 19, 21,  
24, 40

Antioksidan, iii, iv, 3, 7, 8, 16,  
19, 20, 21, 22, 27, 29, 30,  
32, 33, 34, 35, 38, 39, 40,  
46, 48, 49, 51, 52, 59, 62,  
63, 69, 71, 73, 77, 78, 82

Apigenin, iv, 6, 22, 35

Apoptosis, iv, 2, 6, 8, 10, 11,  
16, 22, 30, 32, 33, 34, 35,  
48, 58, 59, 61, 69, 72, 74,  
77, 79, 81

Asam fenolik, 21

## E

Ekstraksi, 40, 41, 42, 43, 77

Enkapsulasi, iv, viii, 4, 7, 24,  
27, 28, 36, 46, 59, 63

## F

Fibroblas, iii, iv, viii, 2, 3, 4,  
10, 11, 13, 14, 15, 16, 47,  
50, 51, 52, 59, 63

Flavonoid, iii, iv, v, 1, 3, 6, 7,  
8, 20, 21, 22, 27, 35, 36, 39,  
48, 52, 62, 67, 69, 73, 82

## H

Hemostasis, iii, 2, 9, 10, 47

## I

Inflamasi, iii, 2, 9, 10, 11, 21,  
47, 48, 52

## K

Kanker lidah, iii, viii, 5, 6, 8,  
54, 55, 56, 57, 58

Karsinoma sel skuamosa oral,  
5, 54

Kitosan, iv, v, vii, 2, 4, 7, 8,  
23, 24, 25, 27, 28, 34, 36,  
44, 45, 46, 49, 50, 59, 62,  
63, 66, 68, 70, 79

## L

Luteolin, iv, 6, 22, 35

## M

Migrasi sel, 15, 31

Morfologi, 25

## **N**

Nano, iv, v, 1, 2, 4, 7, 8, 25,  
26, 27, 28, 34, 36, 44, 49,  
50, 59, 62, 63  
Nanoenkapsulasi, iii, 1, 26,  
27, 59, 64

## **P**

Proliferasi, iii, iv, 2, 4, 6, 8, 9,  
10, 11, 13, 14, 15, 22, 32,  
33, 34, 47, 51, 52, 59

## **R**

Radikal bebas, iii, iv, 6, 15, 19,  
20, 22, 29, 30, 34, 35, 37,  
38, 40, 46, 49, 50, 81  
Remodeling, iii, 2, 11, 47

## **S**

Senyawa bioaktif, 1, 41, 66  
Serai dapur, iii, iv, v, viii, ix, 1,  
2, 3, 4, 7, 8, 17, 18, 19, 20,  
21, 22, 27, 28, 35, 36, 39,  
44, 46, 48, 50, 51, 52, 59,  
73  
Serai wangi, 17  
Sitotoksitas, iv, 4, 14, 51, 59

## **T**

Tanin, 20, 21, 40, 48, 52, 66  
Terapi, iv, 2, 6, 58, 59, 76

## **V**

Viabilitas sel, 14, 51

# Profil Penulis



**Dr. Komariah, S.Si., M.Biomed**, adalah dosen dan peneliti di Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Trisakti, dengan fokus pada biomedik, bahan alam, dan nanoteknologi. Beliau meraih gelar doktor dari IPB University dengan penelitian di bidang fisiologi dan khasiat obat. Penelitian utamanya meliputi aplikasi nanochitosan dari bahan alam seperti daun serai untuk pengembangan produk kesehatan, termasuk antikanker, antioksidan, dan perawatan gigi. Dr. Komariah telah mempublikasikan berbagai artikel ilmiah di jurnal internasional bereputasi serta memiliki beberapa hak paten atas inovasinya.



**Rezky Anggraeni** adalah dosen tetap di Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Trisakti. Ia menyelesaikan pendidikan sarjana pada tahun 2015 di Universitas Trisakti dan melanjutkan studi magister di universitas yang sama. Dedikasinya dalam bidang pendidikan dan penelitian di kedokteran gigi mencerminkan komitmen terhadap pengembangan ilmu dan kualitas pendidikan di Indonesia.



**Dr. drg. Didi Nugroho Santosa, MSc**

adalah dosen tetap di FKG Universitas Trisakti yang menyelesaikan pendidikandokter gigi di FKG Universitas Trisakti pada tahun 1985, lalu mendapatkan gelar Master di bidang farmakologi pada Graduate School Ohio State University, Columbus USA pada tahun 1994. Minatnya yang tinggi terhadap masalah nyeri gigi dituangkan dalam disertasi doktoralnya pada tahun 2008 di FKG Universitas Indonesia. Sebagai dosen tetap sejak tahun 1987, telah terlibat dalam kegiatan Pendidikan di prodi yang dimiliki oleh FKG Universitas Trisakti.

# ENKAPSULASI EKSTRAK DAUN SERAI DAPUR DENGAN KITOSAN SEBAGAI ALTERNATIF DALAM PERAWATAN LUKA DAN POTENSINYA SEBAGAI ANTIKANKER

**B**uku ini menawarkan inovasi terbaru dalam dunia medis dengan memanfaatkan teknologi nanoenkapsulasi serai dapur (*Cymbopogon citratus*) dengan kitosan. Daun serai yang jarang diketahui khasiatnya memiliki potensi luar biasa untuk mempercepat penyembuhan luka dan sebagai antikanker. Ini membuka jalan bagi terapi yang lebih efektif dan minim efek samping. Buku ini direkomendasikan bagi praktisi medis, peneliti, dan mahasiswa yang tertarik pada perkembangan terkini ilmu perawatan.



 [www.artamedia.co](http://www.artamedia.co)  
 [artamediantara.co@gmail.com](mailto:artamediantara.co@gmail.com)  
 @penerbitartamedia  
 @artamediantara

