

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Indonesia merupakan salah satu negara yang memiliki kekayaan alam yang sangat beragam yang terdiri dari berbagai macam jenis tanaman. Tanaman-tanaman tersebut banyak digunakan sebagai obat tradisional oleh masyarakat tanpa mengetahui senyawa-senyawa yang terkandung didalamnya, bagian tumbuhan yang bisa dimanfaatkan sebagai obat adalah batang, daun, biji, akar, buah, dan bunga.

Pengobatan tradisional atau penggunaan obat bahan alam masih menjadi salah satu pilihan masyarakat Indonesia dalam upaya pemeliharaan kesehatan, pencegahan penyakit, dan perawatan kesehatan. Peraturan Pemerintah Nomor 103 Tahun 2014 tentang pelayanan kesehatan tradisional dalam Pasal 1 Ayat 4 menyatakan bahwa obat tradisional adalah bahan atau ramuan bahan yang berupa bahan tumbuhan, bahan hewan, bahan mineral, sediaan sarian (galenik), atau campuran dari bahan tersebut yang secara turun-temurun telah digunakan untuk pengobatan, dan dapat diterapkan sesuai dengan norma yang berlaku di masyarakat (Tria *et al*, 2020).

Pengobatan tradisional telah menjadi perhatian para pakar kesehatan baik di global maupun nasional. Hal ini dibuktikan dengan diterbitkannya pedoman praktik yang baik dan pedoman penelitian dan pengembangan di bidang pengobatan tradisional oleh WHO. Untuk nasional, pemerintah Indonesia sendiri sudah menyusun Kotranas yaitu Kebijakan Obat Tradisional Nasional (Tria *et al*, 2020).

Penggunaan tanaman obat sebagai pengobatan tradisional merupakan pilihan obat yang diminati, terlebih lagi dengan kesadaran untuk kembali ke alam dan juga relatif aman dan murah, bahkan dengan

perkembangan yang kini ada makin mendapatkan perhatian bagi alternatif pelayanan kesehatan. Obat tradisional telah diakui keberadaannya oleh masyarakat, dengan demikian meningkatkan manfaat tanaman bagi kesehatan dan menciptakan kondisi yang mendorong pengembangan obat tradisional. Pengaturan dosis yang efektif serta pemilihan cara penggunaan yang memiliki efektivitas terbaik masih menjadi tantangan untuk pengobatan herbal (Sam, 2019).

Pengembangan tanaman obat telah banyak dilakukan untuk mengatasi berbagai gangguan kesehatan. Ada banyak penelitian yang mencari obat baru untuk mengatasi berbagai penyakit yang saat ini sulit untuk diobati. Adapun menurut WHO, sebanyak 80% penduduk dunia menggunakan jamu untuk pengobatan. WHO merekomendasikan penggunaan pengobatan tradisional, terutama termasuk penyakit kronis, kanker, dan penyakit degeneratif (Sari, 2011).

Di Indonesia dapat ditemukan berbagai tanaman yang berkhasiat sebagai obat, salah satu bahan alam yang dapat digunakan sebagai pengobatan tradisional secara turun temurun adalah tanaman kayu putih. Kayu putih (*Melaleuca leucadendron L.*) merupakan tanaman asli Indonesia yang berperan penting dalam industri minyak atsiri. Tanaman kayu putih merupakan suku myrtaceae, bagian yang biasanya dimanfaatkan daun dan kulit batang. Tanaman kayu putih tidak mempunyai syarat tumbuh yang spesifik. (Tria *et al*, 2020).

Daun kayu putih memiliki manfaat sebagai obat analgesik, antiinflamasi topikal, selain itu daun kayu putih juga banyak dimanfaatkan sebagai antikanker, insektisida dan bahan wangi-wangian. Kandungan dari kayu putih adalah minyak atsiri, sineol 50%-60%, α -pinen (2,6%), p-simen (2,7%), aromadendren, kuminadehid, globulol, pinocarveol (Permenkes, 2016).

Daun kayu putih memiliki senyawa bioaktif yang berpotensi sebagai antikanker (memiliki efek sitotoksik), maka perlu dilakukan penelitian tentang nilai *Lethal Concentration* (LC50) adalah suatu perhitungan untuk menentukan keaktifan dari suatu ekstrak atau senyawa. Penggunaan LC50 ditujukan untuk uji ketoksikan dengan perlakuan terhadap larva udang. Kematian hewan uji digunakan untuk memperkirakan dosis kematian jika digunakan pada manusia (Nurhayati, 2018).

Martha *et al.* (2021) melakukan penelitian tentang daun kayu putih (*Melaleuca leucadendra* L.) terhadap aktivitasnya sebagai pengendali larva *Aedes aegypti* dalam upaya pencegahan demam berdarah dengue (DBD) di kota Ambon. Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun kayu putih mampu membunuh larva nyamuk *Aedes aegypti* dengan nilai LC50 sebesar 5,091 µg/ml.

Penelitian yang dilakukan oleh (Tria *et al.*, 2020) tentang daun kayu putih (*Melaleuca leucadendra* L.) sebagai antibakteri secara *in vitro*, menunjukkan bahwa ekstrak daun kayu putih (*Melaleuca leucadendra* L.) memiliki senyawa aktif yang berpotensi menghambat aktivitas pertumbuhan bakteri secara *in vitro*. Penelitian tersebut menggunakan metode dengan parameter daya hambat pertumbuhan, dimana ekstrak daun kayu putih (*Melaleuca leucadendra* L.) memiliki senyawa aktif yang berpotensi menghambat aktivitas pertumbuhan berbagai bakteri secara *in vitro*.

Penelitian ini ekstrak etanol daun kayu putih akan diuji aktivitasnya terhadap mortalitas larva udang (*Artemia salina* Leach) menggunakan metode *Brine Shrimp Lethality Test* (BSLT). Uji ini merupakan pendahuluan untuk melihat potensi ekstrak etanol daun kayu putih sebagai salah satu bahan alam yang dapat dikembangkan sebagai obat kanker, dilihat dari aktivitas sitotoksiknya.

Brine Shrimp Lethality Test (BSLT) adalah uji pendahuluan/praskrining aktivitas biologis yang sederhana untuk menentukan toksisitas suatu senyawa atau ekstrak menggunakan hewan coba larva udang (*Artemia salina* Leach). Parameter yang ditunjukkan untuk menunjukkan adanya aktivitas biologi pada suatu senyawa pada *Artemia salina* Leach adalah jumlah kematian larva udang karena adanya pengaruh pemberian senyawa dengan dosis yang telah *Brine Shrimp Lethality Test* (BSLT) menggunakan larva udang *Artemia salina* Leach adalah mudah, cepat, tidak memerlukan peralatan khusus, sederhana (tanpa, teknik aseptik), hasilnya representatif dan dapat dipercaya. Pada metode *Brine Shrimp Lethality Test* (BSLT) suatu ekstrak menunjukkan efek toksik apabila memiliki nilai LC50 kurang dari 1000 µg/ml terhadap larva *Artemia salina* Leach, dalam menentukan nilai LC50 suatu senyawa menggunakan nilai mortalitas probit Lethal Concentration (LC50) (Kurniawan *et al*, 2021).

Apabila nilai LC50 dengan metode BSLT pada ekstrak yang bersifat toksik dapat dikembangkan sebagai obat antikanker (Carballo, 2002). BSLT pada penapisan senyawa senyawa aktif yang terdapat dalam ekstrak tanaman yang ditunjukkan dengan melihat harga LC50 nya ($LC50 < 1000\mu g/ml$) (Nurhayati, 2018).

Penyakit kanker pada saat ini menempati urutan kedua sebagai penyebab kematian setelah penyakit jantung. Usaha penyembuhan dengan obat kanker yang ada saat ini kurang memuaskan selain efek samping yang besar, harga yang mahal dan sulit diperoleh. Hal tersebut mendorong dilakukannya pencarian sumber baru senyawa antikanker dari bahan alam (Nasution, 2019).

Kanker adalah salah satu penyakit paling luar biasa yang menyebabkan kematian pada jumlah besar populasi. Selama 30 tahun terakhir, Badan Internasional untuk penelitian kanker global beban. Pada

tahun 1975 dengan perkiraan luas sejumlah kasus baru untuk 12 jenis kanker umum di berbagai daerah di dunia (Nasution, 2019).

Obat antikanker dan telah banyak dilakukan kemoterapi, namun hasilnya belum memuaskan dan biayanya juga sangat mahal. Hal ini yang mendorong masyarakat untuk melakukan pengobatan menggunakan bahan alam atau obat tradisional.

Senyawa yang bermanfaat sebagai antikanker seperti alkaloid, flavonoid, steroid, erista galli, triterpenoid dan diterpenes. Senyawa tersebut merupakan senyawa yang dihasilkan dari produk alami dan mungkin senyawa merupakan senyawa bioaktif yang dapat digunakan dalam dunia kedokteran, misalnya sebagai antikanker. Pengembangan strategi kemoterapi adalah identifikasi senyawa dari bahan alami yang dapat berperan melawan kanker (Nurhayati, 2018). Daun kayu putih dimanfaatkan untuk penelitian bermanfaat sebagai antikanker, penelitian ini menggunakan ekstrak etanol tanaman daun kayu putih (*Melaleuca leucadendron L.*) belum ada hasil penelitian yang menunjukkan tentang potensi senyawa metabolit sekunder sehingga perlu dilakukan penelitian ini sebagai skrining awal bioaktivitas senyawa sebagai antikanker (Nurhayati, 2018).

Senyawa metabolit sekunder yang dapat digunakan sebagai sitotoksik salah satunya adalah alkaloid, senyawa alkaloid memiliki daya sitotoksi dengan berperan sebagai tubulin inhibitor. Alkaloid menyebabkan polimerisasi protein menjadi mikrotubulus yang akan terhambat sehingga siklus sel akan berhenti pada metafase. Sel yang tidak dapat melakukan pembelahan sel akan mengalami apoptosis (Fajrina, Eriadi dan Reja, 2019). Dalam jumlah sedikit alkaloid dapat bersifat antifedant dan membunuh larva secara perlahan dalam beberapa waktu. Dalam jumlah besar alkaloid bekerja sebagai racun perut menyebabkan kematian (Kurniawan dan Ropiqa, 2021).

Golongan senyawa flavonoid memiliki mekanisme sebagai antikanker karena flavonoid sebagai antioksidan yaitu melalui mekanisme pengaktifan jalur apoptosis sel kanker. Mekanisme apoptosis sel pada teori ini akibat fragmentasi DNA. Fragmentasi ini diawali dengan dilepasnya rantai proksimal DNA oleh senyawa oksigen reaktif seperti radikal hidroksil. Efek lainnya adalah flavonoid sebagai penghambat proliferasi tumor atau kanker yang salah satunya dengan menghambat aktivitas protein kinase sehingga menghambat jalur transduksi sinyal dari membran ke sel inti (Nurhayati, 2018).

Golongan alkaloid yang berasal dari tanaman memiliki mekanisme sitotoksik yaitu berperan sebagai tubulin inhibitor. Pada proses siklus sel alkaloid berikatan dengan tubulin yaitu suatu protein yang menyusun mikrotubulus. Terikat tubulin pada alkaloid mengakibatkan polimerisasi protein menjadi mikrotubulus akan terhambat sehingga pembentukan spindle mitotik akan terhambat pula dan siklus sel akan terhenti pada fase metafase. Sel yang tidak dapat melakukan pembelahan sel, akan mengalami apoptosis (Bertomi, 2012).

Pada 1,8-sineol senyawa yang mempunyai efek sitotoksik terhadap sel MRC-5, HTC-29, dan HCT 116. Pada sel HCT didapat nilai LC50 sebesar 4 mM, sehingga dapat dipertimbangkan menjadi agen antikanker. Penelitian 1,8 sineol dapat mencegah dan mengobati penyakit neuropati. 1,8 – sineol dapat mengurangi OGD/R dan NMDA pada kerusakan sel yang diinduksi oleh ROS (*reactive oxygen species*) (Bertomi, 2012).

Pada penelitian ini, metode ekstraksi yang digunakan adalah metode maserasi dikarenakan metode maserasi ini lebih aman digunakan dibandingkan dengan metode lainnya yang membutuhkan suhu tinggi alasannya dikhawatirkan senyawa aktif yang terkandung didalam daun kayu putih (*Melaleuca leucadendron L.*) tidak tahan dengan panas

(cahaya).

Metode ini kemudian dilakukan dengan merendam sampel dalam pelarut dengan memakai waktu tertentu yang selama 3 hari (72 jam) perendaman tanpa adanya proses pemanasan. Beberapa kelebihan dari metode ini adalah relatif sederhana, tidak memerlukan alat-alat yang rumit, relatif mudah, dapat menghindari kerusakan dan hilangnya senyawa-senyawa aktif. Bahan simplisia yang dihaluskan sesuai dengan syarat farmakope (umumnya terpotong-potong atau berupa serbuk kasar) disatukan dengan bahan pengekstraksi. Rendaman tersebut disimpan terlindungi cahaya langsung (mencegah reaksi yang katalis cahaya atau perubahan warna) dan dikocok berulang-ulang (kira-kira 3 kali sehari). Secara teoritis pada suatu maserasi tidak memungkinkan terjadinya ekstraksi absolut. Perbandingan simplisia terhadap cairan pengekstraksi, akan semakin banyak hasil yang diperoleh pelarut yang digunakan adalah etanol 70% dengan tujuannya untuk mengetahui potensi bioaktivitas terhadap terhadap hewan uji coba *Artemia salina* Leach. Penelitian ini dapat dilihat potensi ekstrak etanol daun kayu putih terhadap mortalitas larva udang *Artemia salina* Leach dengan menggunakan metode *Brine Shrimp Lethality Test* (BSLT).

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan dari latar belakang yang dituliskan, maka didapatkan rumusan masalah sebagai berikut:

1. Apakah ekstrak etanol daun kayu putih (*Melaleuca leucadendron* L.) memiliki efek mortalitas larva *Artemia salina* Leach dengan metode *Brine Shrimp Lethality Test* (BSLT)?
2. Berapakah nilai Lethal Concentration (LC50) dari ekstrak daun kayu putih (*Melaleuca leucadendron* L.) terhadap larva *Artemia salina* Leach dengan metode *Brine Shrimp Lethality Test* (BSLT)?

1.3 Tujuan

Berdasarkan dari latar belakang yang dituliskan, maka didapatkan tujuan sebagai berikut:

1. Mengetahui ekstrak etanol daun kayu putih terhadap mortalitas larva *Artemia salina* Leach dengan metode *Brine Shrimp Lethality Test* (BSLT).
2. Tujuan nilai ekstrak etanol daun kayu putih menunjukkan nilai LC50 < 1000 ppm dapat memiliki potensi efektivitas terhadap larva *Artemia salina* Leach dengan metode *Brine Shrimp Lethality Test*.

1.4 Hipotesis

Berdasarkan dari latar belakang yang dituliskan, maka didapatkan hipotesis sebagai berikut:

1. Ekstrak etanol daun kayu putih memiliki mortalitas terhadap larva instar II *Artemia*.
2. Dugaan Ekstrak etanol daun kayu putih memiliki LC50 kurang dari 1000 µg/ml terhadap mortalitas larva udang *Artemia salina*.

1.5 Manfaat Penelitian

Penelitian ini memiliki manfaat dapat mengetahui ekstrak etanol daun minyak kayu putih terhadap mortalitas larva *Artemia salina* Leach dengan metode *Brine Shrimp Lethality Test* (BSLT).