

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang Masalah

Kanker adalah penyakit yang terjadi karena pembelahan sel yang tidak terkontrol dan tidak terbatas (Ma'at, 2003). Sel kanker dapat menyebar ke bagian tubuh lainnya sehingga dapat menyebabkan kematian (Anderson *et al.*, 1991; Indrayani, Hartati, dan Lydia, 2006). Obat anti kanker pada umumnya berasal dari bahan sintetik (Fadhli, Teruna, dan Joe, 2012) atau bahan kimia yang selain bekerja pada sel kanker, juga bekerja pada sel yang memiliki pertumbuhan yang cepat seperti sel-sel kelamin dan sel-sel rambut. Obat sintetik ini memiliki beberapa kendala yang kurang diinginkan (Moeljopawiro *et al.*, 2007; Sukardiman, Abdul dan Fatma, 2004) antara lain biaya pengobatan yang mahal, warna kulit menjadi hitam (Jiang *et al.*, 2004), kehilangan memori, kurang gairah seksual akibat pengobatan dengan teknik radioterapi, dan fraktur pada tulang (NCI, 2012).

Bahan-bahan alam hayati berasal dari tumbuh-tumbuhan, hewan, dan mikroorganisme telah banyak digunakan untuk kebutuhan manusia termasuk obat-obatan. Masyarakat Indonesia masih menggunakan tumbuh-tumbuhan untuk obat tradisional yang lazim disebut sebagai jamu (Lenny, Barus, dan Sitopu, 2010). Indonesia merupakan negara pusat biodiversitas atau keanekaragaman hayati terbesar kedua di dunia, dimana sekitar 80% sumber tumbuhan hutan tropis ditemukan di Indonesia (Handa, Rakesh, and Vasisht, 2006).

Keanekaragaman hayati pada umumnya juga dapat diartikan sebagai

keanekaragaman senyawa metabolit sekunder. Metabolit senyawa sekunder mempunyai lebih dari satu gugus fungsi sehingga tumbuhan menunjukkan banyak kegunaan dan bioaktivitas karena dapat berinteraksi lebih dari satu molekul target (Wink, 2003).

Salah satu senyawa metabolit sekunder yang diketahui memiliki potensi bioaktivitas adalah alkaloid. Alkaloid merupakan senyawa siklik bersifat basa yang mengandung satu atau lebih atom nitrogen. Umumnya alkaloid beracun bagi manusia dan mempunyai kegiatan fisiologi yang menonjol dalam bidang pengobatan (Harborne, 1998). Beberapa jenis alkaloid yang telah digunakan dalam bidang pengobatan antara lain: opium, getah kering *Papaver somniferum* yang telah digunakan sebagai analgesik; vinblastin dan vinkristin yang diisolasi dari akar tanaman Tapak Dara (*Vinca rosea*) yang dapat digunakan sebagai antikanker (Mills and Bone, 2000); piperin dapat menurunkan tekanan darah (Ermawati, 2010); sanguinarin sebagai anti radang (Chaturvedi *et al.*, 1997), dan senyawa kolkhisin yang diisolasi dari tumbuhan *Colchicum autumnale* dapat digunakan untuk pengobatan asam urat (Ade and Rai, 2010).

Salah satu jenis tumbuhan obat yang memiliki metabolit sekunder alkaloid adalah Sidaguri (*Sida rhombifolia* Linn). Tanaman Sidaguri merupakan tanaman Indonesia berupa perdu, tegak bercabang, dengan tinggi dapat mencapai 2 m. Pada penelitian yang dilakukan Mun'im dan Hanani (2011) menyebutkan tanaman Sidaguri mengandung senyawa kimia tanin, flavonoid, saponin, alkaloid, glikosida, kalsium oksalat, steroid, fenol, asam amino, dan minyak atsiri (Mun'im dan Hanani, 2011). Bagian tanaman Sidaguri

(*Sida rhombifolia* Linn.) yang dapat digunakan adalah herba, akar, batang, dan daun. Daun Sidaguri sendiri telah digunakan secara turun-temurun di beberapa negara untuk pengobatan demam, batu ginjal, diuretik. Penelitian farmakologi yang telah dilakukan pada tanaman ini telah membuktikan potensi sebagai antihiperurisemia, antiinflamasi (Sutradhar *et al.*, 2006; Jadhav, *et al.*, 2007), antibakteri (Dewi, 2012; Islam, Haque, and Mosaddik, 2003), antioksidan (Dhalwal, Deshpande, and Purohit, 2007), analgesik (Sutradhar *et al.*, 2006), *antigout* (Iswantini, Darusman, dan Hidayat, 2009), dan hepatoprotektor (Rao and Sutradhan, 1997; Khalil, Sperotto, and Manfron, 2006).

Efek antiinflamasi dan antihiperurisemia diamati dengan melihat aktivitas penghambatan Sidaguri pada *xanthinoksidase*. Pada penelitian ini, serbuk simplisia diekstraksi berturut-turut dengan cara maserasi bertingkat menggunakan empat jenis pelarut berdasarkan tingkat kepolaran yaitu petroleum eter, etil asetat, n-butanol dan etanol 96%. Semua ekstrak dapat menghambat aktivitas xanthin oksidase dengan nilai IC_{50} 1,71 $\mu\text{g/ml}$ untuk ekstrak n-butanol, pada ekstrak etil asetat dengan IC_{50} 2,38 $\mu\text{g/ml}$, pada ekstrak etanol dengan IC_{50} 4,64 $\mu\text{g/ml}$, dan pada ekstrak petroleum eter dengan IC_{50} 9,52 $\mu\text{g/ml}$ (Lestari, 2012).

Efek hipourikemia yang dicobakan pada mencit jantan dengan pemberian ekstrak etanol daun sidaguri dosis 50 mg/kg BB, 100 mg/kg BB, 200 mg/kg BB memberikan hasil yang tidak berbeda signifikan dengan pemberian allopurinol dosis 10 mg/kg BB (Simarmata, Saragih, dan Saiful, 2012). Uji toksisitas akut daun Sidaguri juga telah dilakukan dengan menggunakan ekstrak air Sidaguri yang diberikan secara per oral pada hewan coba tikus putih.

Ekstrak air daun Sidaguri menghasilkan nilai LD₅₀ sebesar 8,5 g/kg BB (Mun'im dan Hanani, 2011).

Daya antioksidan ekstrak etanol dari akar, batang, daun, dan seluruh bagian tanaman sidaguri juga telah dievaluasi melalui penelitian yang dilakukan oleh Dhalwal, Sedhpande dan Purohit (2007). Berdasarkan pada beberapa metode penetapan daya antioksidan yang digunakan didapatkan data bahwa ekstrak etanol Sidaguri memiliki potensi antioksidan dengan urutan potensi sebagai berikut: akar > daun > seluruh bagian tanaman > batang dengan IC₅₀ 546,1; 852,8; 983,8; dan 1222,5 µg/mL (Dhalwal, Sedhpande dan Purohit, 2007).

Berdasarkan pendekatan secara kemotaksonomi, daun Sidaguri yang mengandung alkaloid dimana telah diketahui senyawa alkaloid pada umumnya bersifat toksik, maka senyawa alkaloid dalam daun Sidaguri diduga memiliki aktivitas sitotoksitas sebagai anti kanker. Uji sitotoksitas bisa menggunakan beberapa metode di antaranya adalah, uji hambatan tumor pada lempeng kentang, uji proliferasi kuncup lemna, uji kultur sel kanker usus WiDr (Djajanegara, 2008), uji P-388, dan uji embrio ikan Zebra (Heiden *et al.*, 2007; Coelho *et al.*, 2011; Wei *et al.*, 2010). Pada penelitian ini akan dilakukan uji sitotoksitas dari ekstrak etanol daun Sidaguri dan senyawa alkaloid hasil fraksinasi ekstrak etanol daun Sidaguri dengan metode *Brine shrimp lethality test* (BSLT). Pemilihan pelarut etanol didasarkan pada sifat pelarut yang universal yang dapat melarutkan hampir semua senyawa metabolit sekunder dengan bobot molekul rendah (Harborne, 1998), tidak mudah ditumbuhi kapang dan jamur, netral dan absorbsinya baik (Djajanegara, 2008). Metode ekstraksi yang digunakan adalah metode ekstraksi dingin yaitu maserasi. Pemilihan

metode ini dikarenakan metode ini cepat, tidak membutuhkan banyak pelarut, dan merupakan metode yang cocok bagi metabolit sekunder yang tidak tahan panas. Fraksinasi senyawa alkaloid dilakukan dengan metode ekstraksi cair-cair dengan menggunakan pelarut kloroform dalam suasana basa (Harborne, 1998).

Pemeriksaan sitotoksitas dilakukan terhadap 5 konsentrasi dan 2 kontrol. Pemilihan konsentrasi tersebut diinginkan agar mendapat hasil yang linear. Pemeriksaan sitotoksitas ini menggunakan metode *Brine shrimp lethality test* (BSLT) dan menggunakan *nauplii Artemia salina* Leach. Metode ini merupakan awal pencarian senyawa anti kanker karena hasil uji toksisitas memiliki korelasi positif dengan aktivitas sitotoksitas anti kanker (Ayo, Amupitan, and Zhao, 2007; Krishnaraju *et al.*, 2005; Meyer *et al.*, 1982). Penggunaan metode *Brine shrimp lethality test* (BSLT) memiliki beberapa keuntungan dibandingkan dengan metode yang lain yaitu mudah dikerjakan, murah, cepat, cukup akurat, tidak memerlukan kondisi aseptis dan dapat dipercaya (Dachrinus, Oktima, and Stanias, 2005; Fajarningsih *et al.*, 2006). Data yang akan didapat akan dianalisis dengan program analisis probit SPSS 20.0 untuk mencari hubungan antara konsentrasi larutan uji dan respon kematian *nauplii Artemia salina* Leach (Silva *et al.*, 2007) dan menentukan nilai LC_{50} (*Lethal Concentration 50*). Ekstrak yang diuji dapat dikatakan memiliki efek toksik apabila nilai LC_{50} kurang dari 1000 $\mu\text{g/ml}$ (Meyer, 1982).

1.2. Perumusan Masalah

Berdasarkan uraian di dalam latar belakang perumusan masalah dapat dirumuskan sebagai berikut :

1. Apakah ekstrak etanol dan senyawa alkaloid hasil fraksinasi ekstrak etanol daun Sidaguri mempunyai potensi sitotoksik terhadap *nauplii Artemia salina* Leach ?
2. Berapakah LC_{50} dari ekstrak etanol dan senyawa alkaloid hasil fraksinasi ekstrak etanol daun Sidaguri ?
3. Apakah senyawa alkaloid hasil fraksinasi dari ekstrak etanol daun Sidaguri lebih sitotoksik dibandingkan dengan ekstrak etanolnya (LC_{50} hasil fraksinasi ekstrak etanol daun sidaguri lebih kecil daripada ekstrak etanol daun Sidaguri) ?

1.3. Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk :

1. Mengetahui potensi sitotoksitas dari ekstrak etanol dan senyawa alkaloid hasil fraksinasi daun Sidaguri dengan metode *Brine shrimp lethality test* (BSLT).
2. Mengetahui/mendapatkan nilai LC_{50} pada kematian *nauplii Artemia salina* Leach. setelah pemberian ekstrak etanol dan senyawa alkaloid hasil fraksinasi ekstrak etanol daun Sidaguri.
3. Mengetahui apakah senyawa alkaloid hasil fraksinasi dari ekstrak etanol daun Sidaguri lebih sitotoksik dibandingkan dengan ekstrak etanolnya (LC_{50} hasil fraksinasi ekstrak etanol daun sidaguri lebih kecil daripada ekstrak etanol daun Sidaguri).

1.4. Manfaat Penelitian

Manfaat penelitian ini diharapkan dapat dijadikan bahan informasi tentang potensi sitotoksitas pada ekstrak etanol dan hasil fraksinasi ekstrak etanol daun Sidaguri sebagai salah satu tanaman yang telah dikenal dan digunakan sebagai sumber pengobatan oleh masyarakat.