

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Indonesia dikenal sebagai negara kepulauan yang memiliki cakupan luas bervariasi, dari yang sempit hingga yang luas, dari yang datar, berbukit serta bergunung tinggi, dimana di dalamnya hidup flora yang sangat beranekaragam. Indonesia menduduki keanekaragaman hayati tertinggi kedua di dunia setelah Brazil dengan 7000 jenis tanaman lebih (Hernani, 2011). Tingginya keanekaragaman hayati ini menempatkan Indonesia sebagai laboratorium alam yang sangat unik untuk tumbuhan tropik dengan berbagai fenomenanya, termasuk digunakan untuk keperluan bahan baku obat (Walujo et. al., 1991).

Penggunaan obat tradisional di Indonesia merupakan salah satu bagian dari budaya bangsa dan banyak dimanfaatkan masyarakat. Seiring dengan pengembangan dan peningkatan obat tradisional, sistem pembangunan kesehatan membangun kebijakan obat tradisional nasional yang digunakan sebagai landasan, arah, dan pedoman dalam penyelenggaraan pembangunan kesehatan. Salah satunya adalah meningkatkan pengembangan terhadap keamanan, khasiat, dan mutu serta penelitian yang memadai (Depkes RI,

2007). Peningkatan penggunaan obat tradisional di Indonesia dikarenakan obat tradisional memiliki beberapa kelebihan dibandingkan obat modern, antara lain efek samping yang relatif rendah, adanya efek komplementer dan atau sinergisme, dalam satu tanaman bisa memiliki lebih dari satu efek farmakologi, lebih sesuai untuk penyakit metabolik dan degeneratif (Katno, 2002).

Penggunaan obat tradisional telah diterima secara luas di berbagai negara di dunia. Menurut WHO, negara-negara seperti di wilayah Afrika, Amerika, Mediterania, Eropa, dan Asia hampir 80% telah menggunakan obat tradisional menjadi salah satu pengobatan primer yang digunakan (WHO, 2001). Pengobatan tradisional digunakan sebagai salah satu pilihan utama dalam mengatasi penyakit, contohnya kanker. Pengobatan kanker secara medis, baik melalui bedah dan radiasi, serta kemoterapi masih banyak terjadinya masalah dalam ketidakefektifan obat dalam membunuh sel kanker, sehingga akses terhadap informasi tradisional semakin berkembang (Djajanegara, 2008).

Kanker merupakan penyebab kematian utama kedua yang memberikan kontribusi 13% kematian dari 22% kematian akibat penyakit tidak menular utama di dunia. Masalah penyakit kanker di Indonesia antara lain hampir 70% penderita penyakit ini ditemukan dalam keadaan stadium

yang sudah lanjut (Oemiati, 2011). Kanker merupakan penyakit disertai perubahan mekanisme kontrol yang mengatur proliferasi dan diferensiasi sel sehingga sel mengalami mutasi yang cepat dan tidak terkendali serta menyebar ke jaringan tubuh lainnya (Dipiro et al., 2008). Kanker merupakan penyakit yang disebabkan perubahan pada fisiologis sel dengan berbagai faktor, antara lain mandiri dalam signal pertumbuhan, tidak peka terhadap signal antipertumbuhan, menghindari apoptosis, memiliki potensi replikasi yang tidak terbatas, angiogenesis, invasi dan metastate ke jaringan lain yang terbentuk dalam jangka waktu yang lama dan mengalami kemajuan melalui stadium yang berbeda-beda (Sukardiman et al., 2006).

Terapi yang biasa digunakan pada kanker yaitu pembedahan, radiasi, kemoterapi, dan terapi biologi. Pembedahan biasa digunakan pada stadium awal, dengan mengangkat tumor yang terdiagnosis. Pembedahan dilakukan terutama untuk tumor padat yang terlokalisasi, seperti karsinoma pada payudara dan kolorektal. Radiasi digunakan untuk pengobatan penunjang setelah pembedahan, dan juga untuk pengobatan tumor yang sesuai, seperti seminoma testikular dan karsinoma nasofaring. Radiasi dan pembedahan merupakan terapi yang efektif pada lokal. Pada kemoterapi, biasanya pada pengobatan tumor yang tidak terlokalisasi,

seperti leukemia, koriokarsinoma, multipel mieloma, penyakit Hodgkin, limfoma Burkitt, dan juga digunakan untuk pengobatan penunjang setelah dilakukannya pembedahan. Endokrinoterapi merupakan bagian dari kemoterapi, yaitu penggunaan hormon tertentu untuk pengobatan tumor pada organ yang proliferasinya tergantung pada hormon, seperti karsinoma payudara dan prostat (DiPiro et. al., 2008; Siswandono, 2000).

Penelitian khasiat sebagai antikanker dalam berbagai macam tanaman semakin berkembang dan telah banyak dilakukan. Salah satu tanaman obat yang dilakukan penelitian sebagai antikanker adalah herba sambiloto (*Andrographis paniculata* Ness.) yang memiliki aktivitas inhibitor enzim DNA Topoisomerase II (Niranjan, 2010; Sukardiman, 2005). Enzim DNA Topoisomerase II memiliki peran penting dalam proses intraseluler, yaitu dalam proses replikasi, transkripsi, rekombinasi DNA dan proses proliferasi dari sel kanker. Dengan dihambatnya aktivitas enzim DNA Topoisomerase, proses ikatan enzim dengan DNA sel kanker akan semakin lamadan terbentuk Protein Linked DNA Breaks (PLDB) dan sel akan mengalami fragmentasi atau kerusakan DNA sel kanker yang kemudian akan diakhiri dengan kematian sel kanker. Proses dari inhibitor enzim DNA Topoisomerase II ini telah teruji dalam mekanisme antikanker tersebut melalui

jalur apoptosis yang menunjukkan bahwa andrografolid memiliki efek kemoterapi serta efek kemopreventif (Sukardiman, 2005). Selain sebagai antikanker, sambiloto juga memiliki khasiat sebagai antiinflamasi, antidiare, antiviral, antimalaria, antivenom, hepatoprotektif, kardiovaskular, dan immunostimulan seperti myocardial ischemic, respiratory tract infection, antimikroba, antihiperqlikemi, atherosklerotik, anti HIV, antiplatelet, efek *choleretic* (Sukardiman et al., 2014).

Komponen kimia penyusun produk obat herbal yang sangat berbeda dengan obat kimiawi, kandungan senyawa aktif obat herbal dapat berubah seiring dengan jangka waktu tertentu. Dalam meningkatkan konsistensinya, dapat dilakukan standarisasi dan identifikasi komponen yang dikenal dengan zat identitas (*marker*). Seiring dengan perkembangan teknologi, penelitian dan pengembangan obat herbal diarahkan untuk menghasilkan obat yang dapat diterima dalam pelayanan kesehatan formal, terutama dari segi kualitas, keamanan, dan efikasinya (Hernani, 2011). Setelah adanya identifikasi dari potensi efektifitasnya, dalam pengembangan obat tradisional, dapat dilanjutkan dengan penyelidikan mengenai efek toksiknya, sehingga diperlukan uji toksisitas terhadap fraksi diterpen laktone dari herba sambiloto (*Andrographis paniculata* Ness.) agar dapat

diketahui keamanan dalam penggunaannya yang ditinjau dari segi toksikologi dan efek yang tidak dikehendaki.

Efek toksik obat herbal dapat dikendalikan dengan cara pemakaian yang benar dan salah satunya telah melalui proses uji praklinik yang dipersyaratkan Badan Pengawas Obat dan Makanan untuk mendapatkan izin edar (Hernani, 2011). Terjadinya paparan zat kimia pada manusia dalam jangka waktu yang lama, lebih mendominasi daripada dosis yang menyebabkan kematian. Dalam menilai efek toksis dilakukan penelitian jangka pendek melalui uji toksisitas subkronis dan jangka panjang melalui uji toksisitas kronis (Lu, 1995; Murtini et al., 2007). Uji toksisitas subkronis dapat mengevaluasi dan menggolongkan efek toksikan dengan dosis tertentu secara berulang-ulang selama tiga sampai empat bulan (Loomis, 1978). Pada uji toksisitas subkronik ini, dilakukan selama satu bulan dengan pengamatan setiap hari. Hal ini dikarenakan efek toksisitas sudah dapat diketahui minimal 14 hari. Uji toksisitas subkronis bertujuan untuk mengetahui efek berbahaya yang dapat terjadi pada penggunaan obat dalam jangka waktu tertentu dan untuk mengetahui apakah efek tersebut berkaitan dengan dosis dimana pada uji tersebut dilakukan pemeriksaan atau uji laboratorium yang meliputi pemeriksaan hematologi (hematokrit, SubHb, jumlah eritrosit, leukosit total, dan jenis

leukosit), laboratorium klinik (SGOT, SGPT, fosfatase alkaline, total protein, albumin, globulin, BUN, kreatinin, Na, K, Ca, dan Cl), dan urinalisis (warna, pH, protein, glukosa, keton, sel darah merah). Selain itu, pengamatan histopatologi pada organ tubuh seperti hati dan ginjal juga dilakukan (Lu, 1995; Gad, 2002; Orisakwe, 2003).

Berdasarkan uraian di atas, dilakukan penelitian untuk menguji toksisitas subkronik fraksi diterpen lakton dari herba sambiloto (*Andrographis paniculata* Ness.) pada tikus putih untuk memenuhi salah satu syarat obat fitofarmaka pada aspek keamanan.

1.2. Rumusan Masalah

Apakah fraksi diterpen lakton pada herba sambiloto (*Andrographis paniculata* Ness.) dapat menimbulkan efek toksisitas subkronik terhadap tikus putih dengan parameter pemeriksaan kimia klinis (SGOT, SGPT, BUN, kreatinin), preparat histopatologi hati dan ginjal, serta pemeriksaan hematologi darah?

1.3. Tujuan Penelitian

Mengetahui adanya efek toksisitas subkronik fraksi diterpen lakton dari herba sambiloto (*Andrographis paniculata* Ness.) terhadap tikus putih padapemeriksaan kimia klinis (SGOT, SGPT, BUN, kreatinin), histopatologi hati dan ginjal, serta hematologi darah.

1.4. Hipotesis

Pemberian fraksi diterpen lakton dari herba sambiloto (*Andrographis paniculata* Ness.) tidak menimbulkan toksisitas subkronik pada pemeriksaan kimia klinis (SGOT, SGPT, BUN, kreatinin), histopatologi hati dan ginjal, serta hematologi darah dari tikus putih.

1.5. Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mencakup keamanan penggunaan fraksi diterpen lakton dari herba sambiloto (*Andrographis paniculata* Ness.) serta data yang dihasilkan dapat digunakan sebagai data praklinik untuk memenuhi persyaratan sebagai obat fitofarmaka antikanker.