

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Jumlah penduduk Indonesia berdasarkan sensus penduduk tahun 2010 sebesar 237.641.326 dengan penambahan penduduk sekitar 1,49 (BPS, 2014). Tingkat kepadatan penduduk yang tinggi berpengaruh pada kehidupan dan kesejahteraan penduduk. Kepadatan penduduk juga menjadi masalah besar bagi pemerintah. Keluarga Berencana (KB) pertama kali ditetapkan sebagai program pemerintah pada tanggal 29 Juni 1970 untuk menanggulangi kepadatan penduduk.

Indonesia merupakan salah satu negara yang memiliki keanekaragaman hayati yang tinggi, berupa tumbuhan yang banyak digunakan sebagai obat tradisional. Penggunaan tanaman obat sebagai obat alternatif akhir-akhir ini semakin meningkat, sehingga diperlukan penelitian agar penggunaannya sesuai dengan kaidah pelayanan kesehatan, yaitu secara medis harus dapat dipertanggungjawabkan secara ilmiah tentang khasiat, keamanan, dan standar kualitasnya (Depkes RI, 2002).

Salah satu tanaman yang digunakan di Indonesia dan memiliki efek antifertilitas adalah *Justicia gendarussa* Burm. f. Rebusan akar dan daun dari gandarusa telah digunakan oleh sebagian masyarakat di Irian Jaya untuk obat kontrasepsi pria (Moeso, S. Dan P. Agus, 1985). Selain untuk kontrasepsi pria, ekstrak dari daun *J. gendarussa* terbukti dapat menghambat pertumbuhan virus dari plasma darah pasien HIV (Prajogo, 2010).

Gandarusa berasal dari suku Acanthaceae yang dapat tumbuh dengan mudah dan banyak ditemui di dataran rendah sampai dengan ketinggian 500 m dari permukaan air laut. Tanaman ini banyak dijumpai di

Jawa baik sebagai tanaman pagar hidup atau tumbuh liar secara lokal di kawasan hutan dan tanggul sungai (Handayani, 2007).

Tanaman gendarusa diketahui mengandung kalium, flavonoid, justisin, steroid atau triterpenoid, tannin 0,4%; alkaloid, amin aromatik, iridoid dan kumarin (Prajogo, 2002). Dari hasil penelitian diketahui bahwa dalam fraksi *n*-butanol daun *J. gendarussa* terdapat 12 komponen flavonoid dengan komponen mayor 6,8-di- α -l-arabinopiranosil-4',5,7-trihidroksiflavon, yang kemudian dikenal dengan gendarusin A (Prajogo *et al.*, 2009). Selain gendarusin A ada beberapa komponen minor yang diketahui dalam fraksi *n*-butanol gendarusa, yaitu 6-C- α -L-arabinopiranosil-4',5,7-trihidroksi-8-C- β -D-silopiranosilflavon yang kemudian dikenal dengan gendarusin B, dan 3 senyawa yang belum diketahui nama IUPAC nya dan bisa dikenal dengan gendarusin C, gendarusin D, dan gendarusin E (Prajogo, 2010). Kelima senyawa tersebut mempunyai inti apigenin namun hanya berbeda pada konfigurasi ruang glikosida yang terikat pada atom C-6 dan C-8 serta gugus OH pada glikosida. Ada beberapa senyawa yang termasuk golongan alkaloid baru yang diisolasi pada daun *J. gendarussa*, antara lain: Justidrusamid A, Justidrusamid B, Justidrusamid C, dan Justidrusamid D (Prajogo, 2014).

Sebelum pil kontrasepsi dari ekstrak terfraksinasi daun *J. gendarussa* dikonsumsi secara massal, dibutuhkan pembuktian dari segi keamanan penggunaan obat ini. Salah satunya dengan uji toksisitas. Oleh karena itu, sebelum diproduksi secara massal setiap obat baru yang akan digunakan pada manusia harus melewati serangkaian uji pra-klinik pada hewan coba sehingga tidak menimbulkan efek samping yang membahayakan bagi manusia yang akan menggunakannya. Uji pra-klinik tersebut meliputi uji

aktifitas dan uji toksisitas dimana uji toksisitas itu sendiri terbagi menjadi uji toksisitas akut, subakut, dan kronik (Sulistia, 1995).

Berbagai uji toksisitas yang telah dilakukan, antara lain uji toksisitas akut (LD_{50}) pada pemberian oral ekstrak daun *J. gendarussa* pada mencit adalah ekstrak etanol 60% = 17, 82630 g/kg BB dan pada fase air 15,63389 g/kg BB (Supriatin, 2003); uji histopatologi dalam pemberian fraksi air dengan dosis 7,8168 dan 15,6335 mg/20g BB (Ruriyani, 2005); uji toksisitas sub kronik pemberian fraksi air daun *J. gendarussa* per oral dengan dosis 579,48; 482,90; and 340,87 mg/kg BB pada kelinci jantan; uji teratogenik menggunakan fraksi etanol 60% dan fraksi air daun *J. gendarussa* pada mencit (Supriatin, 2003); Uji karsinogenik dengan fraksi air daun *J. gendarussa* pada mencit jantan (Putriani, 2007), tes PCR pada testis mencit setelah pemberian fraksi air daun *J. gendarussa* (Marsusianti, 2007); analisis total RNA setelah pemberian peroral fraksi air daun *J. gendarussa* dengan metode Northern-Blot (Nidom, 2005); uji toksisitas fasa air dari ekstrak daun *J. gendarussa* terhadap sel limfosit normal manusia secara *in vitro* (Nihayah, 2005); dan pengaruh ekstrak etanol 70% terfraksinasi dan ekstrak etanol 70% daun *J. gendarussa* mampu menghambat pertumbuhan HIV melalui parameter penurunan ekspresi antigen p24 pada sel MOLT-4 dan melalui parameter penghambatan pembentukan *syncytia* pada sel MOLT-4 yang terinfeksi HIV secara *in vitro* (Ermy, 2015). Dari uji toksisitas pada *J. gendarussa* yang pernah dilakukan, dilaporkan tidak menyebabkan toksisitas pada dosis yang digunakan.

Uji praklinik yang telah dilakukan membuktikan bahwa daun *J. gendarussa* tidak berpotensi sebagai toksik. Tetapi, menurut laporan *Food and Drug Administration (FDA)* dalam *Poisonous Plant Database (Plant*

List) pada tahun 2007, tanaman gandarusa termasuk salah satu tanaman yang potensial beracun. Berdasarkan studi pustaka *J. gendarussa* mengandung alkaloid yang beracun (Anonim,1995). Untuk menunjang data uji toksisitas, dilakukan uji toksisitas secara *in silico* sehingga nantinya akan didapat informasi yang lebih lengkap tentang uji toksisitas dari daun *J. gendarussa*.

Metode *in silico* merupakan metode yang sekarang sering di gunakan sebagai penemuan dan pengembangan suatu obat baik dari bahan alam maupun sintesis, metode ini dapat memberikan kontribusi penghematan rata-rata 140 juta dolar dan 0,9 tahun per obat (Markus *et al.*, 2003). Informasi kimia pada metode *in silico* tampaknya sangat bermanfaat baik dari segi biaya maupun waktu (Manlyet *al.*,2001). Toksikologi secara *in silico* didefinisikan sebagai integrasi komputasi modern dan teknologi informasi dengan biologi molekular untuk meningkatkan prioritas data dan penilaian resiko terhadap bahan kimia (Raunio, 2011) dan dirancang untuk membantu dalam prediksi toksikologi dan profil farmakologi dari senyawa-senyawa farmasi untuk memahami kewajiban dalam keamanan obat (Durham, 2001). Data toksikologi secara eksperimental digunakan dalam hipotesis ilmiah untuk menghasilkan prediksi toksisitas (Valerio, 2009). Prediksi toksisitas diperoleh melalui *input* senyawa ke dalam *software*, kemudian *software* akan bekerja sesuai prinsip masing-masing dengan melihat kemiripan antara senyawa yang di *input* dengan *database* pada program. Berbagai hasil terkait toksikologi akan muncul.

Toksikitas secara *in silico* memiliki masa depan yang cerah, akan banyak ditambahkan objektivitas dan alat untuk membantu menggabungkan berbagai pendekatan dengan cara yang lebih cerdas

(Hartung and Hoffmann, 2009). Persyaratan untuk mengurangi jumlah pengujian hewan dalam *REACH (registration, evaluation, authorization, and restriction of chemicals)* dan hukum yang sama di negara-negara lain serta kemajuan teknologi yang cepat dan insentif ekonomi merupakan alasan dalam penggunaan metode *in silico* (Raunio, 2011). Pendekatan secara QSAR >70% prediksi yang dihasilkan benar, terutama dari sebagian besar data tidak divalidasi dengan dataset eksternal, telah dilaporkan terutama untuk mutagenesis, sensitisasi, dan *aquatic toxicity* yaitu area dengan mekanisme yang relatif dipahami dengan baik (Raunio, 2011).

Untuk mengetahui prediksi toksisitas dari senyawa gendarusin A; B; C; D; dan E, justidrusamid A; B; C; dan D, serta alkaloid, yaitu 2-amino benzil alkohol; 2-amino-o-metil benzil alkohol; 2-(2'-amino-benzilamino) benzil alkohol; 2-(2' amino-benzil)-o-metil-benzil alkohol dilakukan penentuan sifat kimia fisika yang kemudian di prediksi dengan menggunakan software *online* maupun *offline* seperti *ACD/I-Lab*, *Osiris Property Explorer*, dan *ToxTree*. Parameter yang akan dilihat antara lain prediksi *AMES Test*, *Genotoxicity Hazards*, *hERG inhibitors*, *LD50*, *Toxicity Categories*, *Aquatic Toxicity*, *Endocrine Disruption*, *Health Effects*, *MRDD*, tingkat karsinogenitas dan mutagenesis, iritasi / korosi pada kulit, *skin sensititation alerts*, *irritating reproductive effect*, *drug likeness*, serta *drug score*.

Hubungan kuantitatif struktur kimia dan aktivitas biologis obat (HKSA) merupakan bagian penting rancangan obat, dalam usaha mendapatkan suatu obat baru dengan aktivitas yang lebih besar, selektivitas lebih tinggi, toksisitas atau efek samping sekecil mungkin dan kenyamanan yang lebih besar. Menggunakan model HKSA, akan lebih banyak

menghemat biaya karena untuk mendapatkan obat baru dengan aktivitas yang dikehendaki, faktor coba-coba ditekan sekecil mungkin sehingga jalur sintesis menjadi lebih pendek. Parameter sifat kimia fisika yang sering digunakan dalam HKSA model Hansch adalah parameter hidrofobik ($\log P$, tetapan π Hansch, tetapan R_m) yang berperan dalam penembusan membran, parameter elektronik (pK_a , tetapan σ Hammett, tetapan σ_i Charton, tetapan σ^* Taft) dan parameter sterik (BM dan MR) yang berperan pada proses interaksi obat-reseptor dan keserasian antara obat dan reseptor. (Siswandono dan Soekardjo, 1995).

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimanakah prediksi toksisitas dari senyawa gendarusin A; B; C; D; dan E, justidrusamid A; B; C; dan D, serta alkaloid, yaitu 2-amino benzil alkohol; 2-amino-o-metil benzil alkohol; 2-(2'-amino-benzilamino) benzil alkohol; 2-(2'-amino-benzil)-o-metil-benzil alkohol dalam daun *Justicia gendarussa* Burm. f dengan metode *in silico*?
2. Bagaimanakah hubungan kuantitatif perbedaan struktur sifat kimia fisika dengan prediksi toksisitas *in silico* dari 13 senyawa pada daun *J. gendarussa* ?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Penelitian ini bertujuan untuk menginformasikan bahwa kandungan senyawa gendarusin A; B; C; D; dan E, justidrusamid A; B; C; dan D, serta alkaloid, yaitu 2-amino benzil alkohol; 2-amino-o-metil benzil alkohol; 2-(2'-amino-

benzilamino) benzil alkohol; 2-(2' amino-benzil)-o-metil-benzil alkohol dalam *Justicia gendarussa* Burm. f yang memberi potensi sebagai senyawa toksik.

2. Mengetahui hubungan hubungan kuantitatif struktur dengan prediksi toksisitas *in silico* dari 13 senyawa pada daun *J. gendarussa*

1.4 Manfaat Penelitian

Dari penelitian ini diharapkan dapat bermanfaat untuk menambah informasi terhadap toksisitas dengan metode *in silico* untuk digunakan sebagai acuan dalam pengembangan *Justicia gendarussa* Burm. f. sebagai obat baru yang akan bermanfaat bagi dunia kefarmasian.

