

## BAB I PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Pada abad ini telah banyak digunakan sumber dari tanaman untuk pengobatan berbagai macam penyakit. Karena menghasilkan efek yang cukup baik, maka penelitian tentang obat tradisional sampai sekarang masih terus dikembangkan. Penemuan senyawa produk bahan alam pada umumnya dilakukan dengan penapisan secara masal dari bahan alam, diisolasi dan dimurnikan senyawa yang terkandung, ditentukan struktur kimianya, diuji dengan sistem uji biologis dengan metode yang sesuai (*in vitro*, *in situ* dan *in vivo*) sehingga didapatkan senyawa penuntun (Siswandono dan Soekardjo, 2000).

Di kalangan masyarakat luas, daun *gendarussa* dimanfaatkan sebagai obat sakit kepala, encok, obat gosok untuk pegal pada tulang, peluruh keringat, pencegah demam dan pencahar. Akarnya digunakan sebagai obat terhadap cupak atau upas putih (Heyne, 1987). Daun berasa pedas dan sedikit masam, berkhasiat melancarkan peredaran darah, membuyarkan sumbatan, antirematik, peluruh keringat, peluruh kencing dan pencahar. Sedangkan kulit kayu bersifat sebagai perangsang muntah (Dalimartha, 1999).

Daun *Justicia gendarussa* Burm. f. telah digunakan oleh sebagian masyarakat di Irian Jaya sebagai obat kontrasepsi pria (Moeso, S. dan P. Agus, 1985). Ekstrak dari daun *Justicia gendarussa* terbukti dapat menghambat pertumbuhan virus dari plasma darah pasien HIV. Hasil yang diperoleh pada inkubasi

sampel ekstrak *Justicia gendarussa* menggunakan *Nucli sens machine* yang merupakan gabungan PCR dan Elis adalah berkurangnya jumlah virus atas hambatan yang diberikan pada *reverse transcriptase* (Prajogo, 2010).

Dengan adanya pemakaian tanaman *Justicia gendarussa* sebagai anti fertilitas pada pria dan anti HIV yang aman dengan efek samping yang minimal, diperlukan adanya penelitian mengenai efek samping obat untuk mencegah adanya efek toksik yang membahayakan bagi masyarakat. Berdasarkan adanya informasi tidak tertulis, setelah mengunyah daun *Justicia gendarussa* akan timbul reaksi muntah. Di India dan Asia Tenggara, *Justicia gendarussa* digunakan sebagai perangsang muntah. Salah satu kandungan *Justicia gendarussa* adalah alkaloid yang sifatnya kurang beracun (Dalimartha, 1999), dimana telah diketahui kandungan alkaloidnya 0,1% (Hegnauer, 1964). Salah satu contoh obat yang menyebabkan muntah adalah sirup Ipekak USP yang diberikan dengan dosis besar. Efek muntah yang ditimbulkan ipekak ini disebabkan oleh dua kandungan alkaloidnya yaitu emetin dan cephalin yang kerjanya lokal pada lambung (Gaddum, 1968).

Menurut laporan U.S. "Food and Drug Administration (FDA)" dalam Poisonous Plant Database (Plant List), berdasarkan studi pustaka *Justicia gendarussa* mengandung alkaloid yang beracun (Anonim, 1995). Kandungan-kandungan tersebut memungkinkan pada pemakaian obat sebagai antifertilitas pria, tetapi juga akan memberikan efek samping yang tidak diinginkan pada pemakaian ekstrak tanaman gendarussa sebagai obat.

*Justicia gendarussa* mengandung flavonoid, sterol (Prajogo et al 1997), iridoid, triterpen, coumarine, alkaloid (Hegnauer 1964),  $\beta$  - cytosterol, lupeol, friedeline (Chakravarty dan Dastidar 1982) dan amina aromatik sederhana. Daun *Justicia gendarussa* 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 daun *Justicia gendarussa* terdapat 12 komponen flavonoid dengan komponen mayor 6,8-di- $\alpha$ -l-arabinopiranosil-4',5,7-trihidroksiflavan, yang kemudian dikenal dengan gendarusin A (Prajogo et al., 2009). Selain gendarusin A ada beberapa komponen minor yang diketahui yaitu 6-C- $\alpha$ -L-arabinopiranosil-4',5,7-trihidroksi-8-C- $\beta$ -D-silopiranosil flavon 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 dengan dua gugus gula yang berbeda pada konfigurasi ruangnya pada atom C-6 dan C-8 serta gugus OH pada glikosida dan senyawa alkaloid yang telah diisolasi dari daun *Justicia gendarussa* 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. Ada beberapa senyawa yang termasuk golongan alkaloid baru yang diisolasi pada daun *Justicia gendarussa*, antara lain: justidrusamid A, justidrusamid B, justidrusamid C, dan justidrusamid D (Kiren et al., 2014).

Berdasarkan pada penelitian sebelumnya yang dilakukan Yuniarti (2003) menyimpulkan bahwa fraksi etanol 60% daun

*Justicia gendarussa* memberikan efek muntah pada merpati dan kandungan tanaman yang menyebabkan efek muntah tersebut diduga adalah alkaloid. Dan menurut Suherweni (2005) fraksi etanol 60% bebas alkaloid daun *Justicia gendarussa* peroral menunjukkan bahwa dosis 0,23887 g/kgBB dan 0,47773 g/kgBB tidak memberikan efek muntah sedangkan dosis 1,91094 g/kgBB memberikan efek muntah dengan waktu awal muntah rata-rata menit ke-10 pada merpati (*Columba livia*). Fasa air daun *Justicia gendarussa* peroral menunjukkan bahwa dosis 0,9196 g/kgBB maupun dosis 1,3028 g/kgBB memberikan efek muntah pada waktu awal muntah rata-rata menit ke-75 dan menit ke-122 pada merpati (*Columba livia*).

Untuk pengatasan efek samping dari pemakaian tanaman *Justicia gendarussa*, Suherweni (2005) melakukan percobaan dengan menggunakan fasa air daun *Justicia gendarussa* dan fraksi etanol 60% dengan memisahkan alkaloid melalui dua cara yaitu pengasaman serbuk dan partisi, akan tetapi masih menimbulkan efek muntah dengan waktu awal muntah yang relatif sangat panjang (lama).

Dari hasil penelitian Prayogi (2012) mengatakan bahwa pemberian kapsul ekstrak etanol 70% daun *Justicia gendarussa* pada 35 subjek penelitian menyebabkan efek samping mual dan muntah yang muncul pada H-15 dan H-30 muncul sebesar 2,86% sedangkan pada H-60 tidak muncul. Munculnya efek samping mual dan muntah mungkin dikarenakan tidak adanya sawar darah otak memungkinkan CTZ (*Chemoreceptor Trigger Zone*) untuk memantau darah dan cairan serebrospinal secara konstan terhadap adanya bahan toksik dan menyampaikan informasi ke pusat

muntah untuk merangsang mual atau muntah (Goodman dan Gilman, 2003).

Mual dapat didefinisikan sebagai ungkapan subjektif berupa perasaan atau sensasi yang tidak menyenangkan di bagian belakang tenggorokan atau epigastrium yang disertai dengan pucat, kemerahan, takikardi, berkeringat, saliva yang berlebihan, keringat panas dingin serta adanya kesadaran untuk muntah. Sedangkan muntah adalah kontraksi dari otot abdomen disertai dengan penurunan diafragma dan pembukaan kardia lambung yang menghasilkan dorongan ekspulsi yang kuat dari isi lambung, duodenum atau jejunum melalui mulut berupa muntahan. (Garret, *et al.*, 2003 dalam Apriany, 2010).

Aktivitas nukleus dari neuron yang terletak di medula oblongata, diketahui sebagai pusat muntah, yang mengawali munculnya reflek muntah. Pusat muntah dapat diaktifkan secara langsung oleh sinyal dari korteks serebral (antisipasi, takut, memori), sinyal dari organ sensori (pemandangan yang mengganggu, bau) atau sinyal dari aparatus vestibular dari telinga dalam (mual karena gerakan tertentu/mabuk) (Garret, *et al.* 2003 dalam Apriany 2010). Proses yang muncul dikoordinasi oleh pusat muntah sentral di formasi retikulum lateral pada batang otak tengah yang berdekatan dengan CTZ (*Chemoreseptor Trigger Zone*) di daerah postrema di dasar ventrikel keempat dan *nucleus tractus solitarius* (NTS) saraf vagus. CTZ memiliki banyak reseptor serotonin (5-HT<sub>3</sub>), dopamin (D<sub>2</sub>), dan opioid, sedangkan NTS kaya akan reseptor enkefalin, histamin dan kolinergik dan juga mengandung reseptor 5-HT<sub>3</sub>. Seperti dapat dibayangkan,

terdapat berbagai macam neurotransmitter dalam proses kompleks ini (Andrews *et al.*, 1998 dalam Goodman dan Gilman, 2003).

Berdasarkan hal tersebut maka dilakukan penelitian dengan menggunakan metode *in silico* terhadap senyawa-senyawa yang berasal dari daun *Justicia gendarussa* dan prediksi aktivitas emetik dari pemakaian oral ekstrak daun *Justicia gendarussa*.

Senyawa yang terkandung dalam produk alami mempunyai potensi untuk dikembangkan sebagai obat. Dengan berkembangnya teknologi komputer, rancangan obat rasional mempunyai prospek dalam pencarian obat baru. Dengan bantuan program pemodelan dan dinamika molekul yang telah diketahui struktur molekul tiga dimensi enzim sebagai reseptor target, akan dapat diketahui cara kerja obat pada tingkat molekul dan peran berbagai kekuatan sifat fisika dan kimia pada proses interaksi obat reseptor (Siswandono dan Soekardjo, 1995).

Beberapa senyawa yang merupakan kandidat untuk menjadi sebuah obat banyak berasal dari bahan alam, sehingga untuk mengembangkan senyawa tersebut diperlukan suatu metode untuk memprediksi sifat kimia fisika molekul obat dan mengetahui gambaran senyawa dalam berinteraksi dengan reseptor, hal tersebut meminimalkan faktor coba-coba (*trial and error*) sehingga lebih ekonomis dan sangat menghemat waktu. Metode *in silico* merupakan metode yang sekarang sering di gunakan sebagai penemuan dan penembangan 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

(Manly *et al.*, 2001) dan mudah diintegrasikan ke dalam proses penemuan obat yang modern (Bleicher *et al.*, 2003).

Adanya peran kimia komputasi juga memudahkan pengembangan obat baru pada tanaman obat tradisional. Sebab secara konvensional, memerlukan banyak biaya, energi, sumber daya manusia, dan waktu percobaan yang sangat lama untuk melakukan eliminasi dari senyawa yang mempunyai aktivitas farmakologi pada tanaman obat tradisional (Yanuar *et al.*, 2011).

Menurut Istyastono (2011), dengan peran kimia komputasi memungkinkan ahli kimia komputasi medisinal menggambarkan senyawa secara tiga dimensi (3D) dan melakukan komparasi atas dasar kemiripan dan energi dengan senyawa lain yang sudah diketahui memiliki aktivitas tinggi (*pharmacophore query*). Berbagai senyawa turunan dan analog dapat “disintesis” secara *in silico* atau yang sering diberi istilah senyawa hipotetik. Aplikasi komputer melakukan kajian interaksi antara senyawa hipotetik dengan reseptor yang telah diketahui data struktur 3D secara *in silico*. Kajian ini dapat memprediksi aktivitas senyawa-senyawa hipotetik dan sekaligus dapat mengeliminasi senyawa-senyawa yang memiliki aktivitas rendah. Secara konvensional eliminasi dari senyawa yang mempunyai aktivitas farmakologi pada tanaman obat tradisional merupakan proses yang memerlukan banyak biaya, energi, dan sumber daya manusia, sehingga waktu yang dibutuhkan dalam percobaan akan sangat lama (Yanuar *et al.*, 2011), oleh karena itu dengan adanya peran kimia komputasi hal tersebut akan lebih mudah.

Prediksi aktivitas secara *in silico* juga dilakukan dengan cara melihat interaksi senyawa dengan enzim yang bertanggung

jawab terhadap aktivitas obat, selain keserasian ikatan obat-reseptor (Istyastono, 2011), hal lain yang perlu diperhatikan dalam pengembangan obat adalah kemampuan senyawa dalam menembus membran biologis, dan dengan metode *in silico* dapat diketahui prediksi permeabilitas suatu senyawa (Siswandono, 2011). Hasilnya adalah usulan senyawa mempunyai aktivitas tinggi dibandingkan dengan senyawa yang telah dikenal. Jumlah senyawa yang diusulkan biasanya jauh lebih sedikit dibandingkan penemuan obat secara konvensional. Hal inilah yang menjadi keunggulan dari studi kimia komputasi dalam menemukan obat baru (Istyastono, 2011).

Proses mual dan muntah dapat distimulasi oleh berbagai macam reseptor seperti serotonin ( $5\text{-HT}_3$ ), dopamin ( $D_2$ ), opioid, histamin dan kolinergik, maka dalam studi ini hanya dipilih dua reseptor yang berperan dalam aktivasi muntah yaitu reseptor serotonin  $5\text{HT}_3$  dan Dopamin tipe 2. Ada beberapa macam reseptor dan neurotransmitter dalam proses kompleks mual dan muntah. ID yang menunjukkan reseptor muntah pada Protein Data Bank ([www.pdb.org](http://www.pdb.org)) antara lain : 4PIR, 2YOU, 3RZE, 2KSA, yang semuanya dapat di unduh secara gratis. Pada dasarnya semuanya merupakan reseptor yang mengaktifasi pusat muntah, membedakan hanyalah ligan yang digunakan dan ikatan kimia yang terlibat. Dalam studi ini digunakan PDB ID : 4PIR dan 2YOU yaitu reseptor pemicu muntah seperti serotonin ( $5\text{-HT}_3$ ) dan dopamin tipe 2. Serotonin atau  $5\text{-HT}_3$  merupakan reseptor muntah karena efek samping dari kemoterapi, banyak antiemetik untuk pasien kemoterapi yang kerjanya memblok reseptor  $5\text{-HT}_3$ ,



sedangkan Dopamin tipe 2 merupakan salah satu reseptor yang menyebabkan muntah karena rangsangan obat (Harris, 2010).

Uji *in silico* dilakukan secara “*virtual docking*” menggunakan program komputer *Molegro Virtual Docker* (MVD) yang mempunyai ketepatan *docking* yang lebih baik dibanding program lain yang sejenisnya. Parameter yang digunakan adalah nilai *rerank score* yang dapat mensimulasikan energi yang dibutuhkan pada proses interaksi ligan reseptor, makin rendah nilai *rerank score* semakin stabil ikatan ligan dengan reseptor dan hal ini dapat digunakan untuk memprediksi aktivitas biologis dari ligan (Thomson dan Christensen 2006).

Hubungan kuantitatif struktur kimia dan aktivitas biologis obat (HKSA) merupakan bagian penting rancangan obat, dalam usaha toksisitas atau efek samping sekecil mungkin dan kenyamanan yang lebih besar. Parameter sifat kimia fisika yang sering digunakan dalam HKSA model Hansch adalah parameter hidrofobik ( $\log P$ , tetapan  $\pi$  Hansch, tetapan  $R_m$ ) yang berperan dalam penembusan membran, parameter elektronik (pKa, tetapan  $\sigma$  Hammett, tetapan  $\sigma_i$  Charton, tetapan  $\sigma^*$  Taft) dan parameter sterik (BM dan MR) yang berperan pada proses interaksi obat-reseptor. (Siswandono dan Soekardjo, 1995).

## 1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana prediksi senyawa-senyawa yang terkandung dalam *Justicia gendarussa* Burm. f. yang menyebabkan aktivitas emetik dengan metode *in silico*?

### 1.3 Tujuan Penelitian

**Tujuan Umum:** Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui potensi aktivitas emetik dari senyawa yang terkandung di dalam *Justicia gendarussa* Burm. f. dengan metode *in silico*.

**Tujuan Khusus:** Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui potensi aktivitas emetik dari senyawa turunan apigenin, alkaloid amino benzil alkohol dan alkaloid justidrusamida yang terkandung di dalam *Justicia gendarussa* Burm. f. dengan metode *in silico*.

### 1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat penelitian ini adalah untuk mengetahui aktivitas emetik dari senyawa-senyawa yang terkandung dalam ekstrak daun *Justicia gendarussa* Burm. f. dan diharapkan dapat menambah informasi dan data penunjang dalam studi efek samping khususnya emetik pada pemberian ekstrak daun *Justicia gendarussa* Burm. f.