



BIMFI

ISSN : 2302 - 785

VOLUME 1 No. 1
JUNI - NOVEMBER 2012

BERKALA
ILMIAH
MAHASISWA
FARMASI
INDONESIA

BIMFI

SCIENTIFIC JOURNAL OF INDONESIAN PHARMACEUTICAL STUDENTS



VOLUME 1 NO. 1
JUNI - NOVEMBER 2012

BERKALA
ILMIAH
MAHASISWA
FARMASI
INDONESIA

BIMFI

SCIENTIFIC JOURNAL OF INDONESIAN PHARMATEUCAL STUDENTS



Sekretariat :

Pusgiwa BEM Fakultas Farmasi
Lantai Dasar Gd. Farmasi Universitas Indonesia
Depok - Indonesia
bimfi@ismafarsi.org | bimfi@bimkes.org
www.bimfi.bimkes.org

SUSUNAN PENGURUS

PELINDUNG

Prof. Dr. Elly Wahyudin, DEA., Apt
Ketua APTFI (Asosiasi Pendidikan Tinggi Farmasi Indonesia)

Prof. Dr. Yahdiana Harahap, MS, Apt
Dekan Fakultas Farmasi Universitas Indonesia

DEWAN PENASIHAT

Dr. Agustinus Yuswanto, SU., Apt.
Majalah Farmasi Indonesia

Dr. Arief Nurrochman, M.Sc, Apt
Indonesian Journal of Cancer Chemoprevention

Dr. Mahdi Jufri, M.Si, Apt
Majalah Ilmu Kefarmasian

PENANGGUNGJAWAB ISMAFARSI

PEMIMPIN UMUM

Pony Purnamasari H
Universitas Indonesia

WAKIL PEMIMPIN UMUM

Putri Keme
Universitas Indonesia

PEMIMPIN REDAKSI

Rahmi Khamsita
Universitas Gadjah Mada

DEWAN REDAKSI

Fadhly Hakim Mahmudi *Universitas Indonesia*

Yonika Arum Larasati *Universitas Gadjah Mada*

Widya Norma Insani *Universitas Padjajaran*

Wimzy Rizqy Prahbata *Universitas Airlangga*

Eni Sutanti *Universitas Gadjah Mada*

Novian Pradipta *Institut Teknologi Bandung*

Irmayani *Universitas Hasanudin*

SEKRETARIS

Putri Syahida Agustina *Universitas Indonesia*

Dian Retno Ayuning Tyas *Universitas Gadjah Mada*

Rizky Triandari *Universitas Jember*

KEUANGAN

Sumayyah *Universitas Indonesia*

Indah Fadhlul Maula *UIN Syarif Hidayatullah Jakarta*

HUMAS DAN PROMOSI

Putri Larasari *Universitas Jember*

Suhelnida Eka Putri *Universitas Andalas*

Nur Azmi *Universitas Sumatera Utara*

Regina Florencia *Universitas Sriwijaya*

TATA LETAK DAN ILUSTRASI

Ahmad Fatih Jauhari *Universitas Airlangga*

Framesti Prisma *Universitas Islam Bandung*

Salma Hanifah *UIN Syarif Hidayatullah Jakarta*

Bayu Gugah Diwangkara *Universitas Islam Indonesia*

Susunan Pengurus	ii
Daftar Isi	iii
Pedoman Penulisan	v
Setitik Ilmu	xii
Sambutan Pemimpin Umum	xiii

PENELITIAN

Anticarcinogenesis Effect of <i>Nigella sativa</i> on 7,12 Dimethylbenz [A] Anthracene Induced Rats Cardiac Cell Proliferation <i>Soraya Diliwiyani, Sarmoko, Heny Ekowati</i>	1
Uji Peningkatan Level <i>Reactive Oxygen Species</i> (Ros) Intraseluler dengan Monosodium Glutamat (Msg) terhadap Regresi Pertumbuhan Sel Hela <i>In Vitro</i> <i>Desie Suci Permata Sari, Dyah Ayu Laksmi, Nofi Nurina R, Zainabul Kubro</i>	10
Kapsul Fitoestrogen dari Isoflavonoid Limbah Cair Pabrik Tahu <i>Ardilla Kemala Dewi, Jefri Efranda, Sri Wahyuni, Vanji Ikhsan Azis</i>	21
Pastiles Daun Salam (<i>Eugenia Polyantha Wight</i>) “Permen Penurun Gula Darah” <i>Siti Aulia Musyrifah*, Bekti Utaminingsih, Fauzia Nur Laili</i>	29

ADVERTORIAL

Maskervescent Secang® : Masker Antioksidan dan <i>Anti Aging</i> Berbasis Modernisasi Bahan Alam Indonesia <i>Etyk Yunita Anjarsari, Yonika Arum Larasati, Fikri Amalia</i>	39
Tablet Salut Enterik Ekstrak Etanol Daun Sirsak (<i>Annona muricata L.</i>) sebagai Anti Kanker Kolon yang Potensial <i>Fera Amelia, Ellsya Angeline, Kurnianto Wahyu Wibowo, Galih Nur Afrani</i>	51

TINJAUAN PUSTAKA

Penggunaan Getah Daun Jarak Cina sebagai Antimikroba dalam Pengobatan Kandidiasis Oral <i>Novita Damayanti</i>	61
--	----

PETUNJUK PENULISAN

Pedoman Penulisan Artikel Berkala Ilmiah Mahasiswa Farmasi Indonesia (BIMFI)

Scientific Journal of Indonesian Pharmaceutical Students

Berkala Ilmiah Mahasiswa Farmasi Indonesia (BIMFI) adalah publikasi tiap enam bulan yang menggunakan sistem seleksi *peer-review* dan redaktur. Naskah diterima oleh redaksi, mendapat seleksi validitas oleh *peer-reviewer*, serta seleksi dan pengeditan oleh redaktur. BIMFI menerima artikel penelitian asli yang berhubungan dengan kelompok bidang ilmu farmakologi, farmasetika, teknologi sediaan farmasi, farmakognosi, fitokimia, kimia farmasi, bioteknologi farmasi, artikel tinjauan pustaka, laporan kasus, artikel penyegar ilmu kedokteran dan kesehatan, advertorial, petunjuk praktis, serta editorial. Tulisan merupakan tulisan asli (bukan plagiat) dan sesuai dengan kompetensi mahasiswa farmasi.

Kriteria artikel

1. **Penelitian asli:** hasil penelitian asli dalam ilmu farmasi, kesehatan masyarakat, dan ilmu dasar farmasi. Format terdiri dari judul penelitian, nama dan lembaga pengarang, abstrak, dan teks (pendahuluan, metode, hasil, pembahasan/diskusi, kesimpulan, dan saran).
2. **Tinjauan pustaka:** tulisan artikel *review*/sebuah tinjauan terhadap suatu fenomena atau ilmu dalam dunia farmasi, ditulis dengan memperhatikan aspek aktual dan bermanfaat bagi pembaca.
3. **Laporan kasus:** artikel tentang kasus yang menarik dan bermanfaat bagi pembaca. Artikel ini ditulis sesuai pemeriksaan, analisis, dan penatalaksanaan sesuai kompetensi farmasi. Format terdiri dari pendahuluan, laporan, pembahasan, dan kesimpulan.
4. **Artikel penyegar ilmu farmasi:** artikel yang bersifat bebas ilmiah, mengangkat topik-topik yang sangat menarik dalam dunia farmasi atau kesehatan, memberikan *human interest* karena sifat keilmiahannya, serta ditulis secara baik. Artikel bersifat tinjauan serta mengingatkan pada hal-hal dasar atau farmasi yang perlu diketahui oleh pembaca.
5. **Editorial:** artikel yang membahas berbagai hal dalam dunia farmasi dan kesehatan, mulai dari ilmu dasar farmasi, berbagai metode terbaru, organisasi, penelitian, penulisan di bidang farmasi, lapangan kerja sampai karir dalam dunia farmasi. Artikel ditulis sesuai kompetensi mahasiswa farmasi.

6. **Petunjuk praktis:** artikel berisi panduan analisis atau tatalaksana yang ditulis secara tajam, bersifat langsung (*to the point*) dan penting diketahui oleh pembaca (mahasiswa farmasi).
7. **Advertorial:** artikel singkat mengenai obat atau kombinasi obat terbaru, beserta penelitian, dan kesimpulannya. Penulisan berdasarkan metode studi pustaka.

Petunjuk Bagi Penulis

1. BIMFI hanya akan memuat tulisan asli yang belum pernah diterbitkan pada jurnal lain.
2. Naskah ditulis dalam bahasa Indonesia atau bahasa Inggris yang baik dan benar, jelas, lugas, serta ringkas. Naskah diketik di atas kertas A4 dengan dua (2) spasi, kecuali untuk abstrak satu (1) spasi. Ketikan tidak dibenarkan dibuat timbal balik. Ketikan diberi nomor halaman mulai dari halaman judul. Batas atas, bawah, kiri dan kanan setiap halaman adalah 2.5 cm. Naskah terdiri dari maksimal 15 halaman.
3. Naskah harus diketik dengan komputer dan harus memakai program Microsoft Word. Naskah dikirim melalui email ke alamat bimfi@ismafarsi.org dengan menyertakan identitas penulis beserta alamat dan nomor telepon yang bisa dihubungi.
4. Untuk keseragaman penulisan, khusus naskah **Penelitian asli** harus mengikuti sistematika sebagai berikut:
 1. Judul karangan (Title)
 2. Nama dan Lembaga Pengarang (Authors and Institution)
 3. Abstrak (Abstract)
 4. Naskah (Text), yang terdiri atas:
 - Pendahuluan (Introduction)
 - Metode (Methods)
 - Hasil (Results)
 - Pembahasan (Discussion)
 - Kesimpulan
 - Saran
 5. Daftar Rujukan (Reference)
5. Untuk keseragaman penulisan, khusus naskah **Tinjauan pustaka** harus mengikuti sistematika sebagai berikut:
 1. Judul
 2. Nama penulis dan lembaga pengarang

3. Abstrak
4. Naskah (Text), yang terdiri atas:
 - Pendahuluan (termasuk masalah yang akan dibahas)
 - Pembahasan
 - Kesimpulan
 - Saran
5. Daftar Rujukan (Reference)
6. Judul ditulis dengan huruf besar, dan bila perlu dapat dilengkapi dengan anak judul. Naskah yang telah disajikan dalam pertemuan ilmiah nasional dibuat keterangan berupa catatan kaki.
7. Nama penulis yang dicantumkan paling banyak enam orang, dan bila lebih cukup diikuti dengan kata-kata: dkk atau *et al.* Nama penulis harus disertai dengan asal fakultas penulis. Alamat korespondensi ditulis lengkap dengan nomor telepon dan email.
8. Abstrak harus dibuat dalam bahasa Inggris serta bahasa Indonesia. Panjang abstrak tidak melebihi 200 kata dan diletakkan setelah judul makalah dan nama penulis.
9. Kata kunci (*key words*) yang menyertai abstrak ditulis dalam bahasa Inggris dan bahasa Indonesia. Kata kunci diletakkan di bawah judul setelah abstrak. Tidak lebih dari 5 kata, dan sebaiknya bukan merupakan pengulangan kata-kata dalam judul.
10. Kata asing yang belum diubah ke dalam bahasa Indonesia ditulis dengan huruf miring (*italic*).
11. Tabel
12. Gambar
13. Metode statistik
14. Ucapan terima kasih
15. Daftar rujukan disusun menurut sistem *Vancouver*, diberi nomor sesuai dengan pemunculan dalam keseluruhan teks, bukan menurut abjad. Contoh cara penulisan dapat dilihat

1. **Artikel dalam jurnal**

- i. **Artikel standar**

Vega Kj, Pina I, Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increased risk for pancreatobiliary disease. *Ann Intern Med* 1996 Jun 1;124(11):980-3.

atau

Vega Kj, Pina I, Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increased risk for pancreatobiliary disease. *Ann Intern Med* 1996;124:980-3.

Penulis lebih dari enam orang

Parkin DM, Clayton D, Black RJ, Masuyer E, Freidl HP, Ivanov E, et al. Childhood leukaemia in Europe after Chernobyl: 5 year follow-up. *Br J Cancer* 1996;73:1006-12.

ii. **Suatu organisasi sebagai penulis**

The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing. Safety and performance guidelines. *Med J Aust* 1996;164:282-4.

iii. **Tanpa nama penulis**

Cancer in South Africa [editorial]. *S Afr Med J* 1994;84:15.

iv. **Artikel tidak dalam bahasa Inggris**

Ryder TE, Haukeland EA, Solhaug JH. Bilateral infrapatellar seneruptur hos tidlige friske kvinner. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1996;116:41-2.

v. **Volum dengan suplemen**

Shen HM, Zhang QF. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. *Environ Health Perspect* 1994;102 Suppl 1:275-82.

vi. **Edisi dengan suplemen**

Payne DK, Sullivan MD, Massie MJ. Women's psychological reactions to breast cancer. *Semin Oncol* 1996;23(1 Suppl 2):89-97.

vii. **Volum dengan bagian**

Ozben T, Nacitarhan S, Tuncer N. Plasma and urine sialic acid in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Ann Clin Biochem* 1995;32(Pt 3):303-6.

viii. **Edisi dengan bagian**

Poole GH, Mills SM. One hundred consecutive cases of flap laceration of the leg in ageing patients. *N Z Med J* 1990;107(986 Pt 1):377-8.

ix. **Edisi tanpa volum**

Turan I, Wredmark T, Fellander-Tsai L. Arthroscopic ankle arthrodesis in rheumatoid arthritis. *Clin Orthop* 1995;(320):110-4.

x. **Tanpa edisi atau volum**

Browell DA, Lennard TW. Immunologic status of cancer patient and the effects of blood transfusion on antitumor responses. *Curr Opin Gen Surg* 1993;3:25-33.

xi. **Nomor halaman dalam angka Romawi**

Fischer GA, Sikic BI. Drug resistance in clinical oncology and hematology. Introduction. *Hematol Oncol Clin North Am* 1995 Apr;9(2):xi-xii.

2. **Buku dan monograf lain**

i. **Penulis perseorangan**

Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996.

ii. **Editor, sebagai penulis**

Norman IJ, Redfern SJ, editors. Mental health care for elderly people. New York: Churchill Livingstone; 1996.

iii. **Organisasi dengan penulis**

Institute of Medicine (US). Looking at the future of the Medicaid program. Washington: The Institute; 1992.

iv. **Bab dalam buku**

Philips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management. 2nd ed. New York: Raven Press; 1995.p.465-78.

v. **Prosiding konferensi**

Kimura J, Shibasaki H, editors. Recent advances in clinical neurophysiology. Proceedings of the 10th International Congress of EMG and Clinical Neurophysiology; 1995 Oct 15-19; Kyoto, Japan. Amsterdam: Elsevier; 1996.

vi. **Makalah dalam konferensi**

Bengtsson S, Solheim BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical information. In: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Rienhoff O, editors. MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; 1992 Sep 6-10; Geneva, Switzerland. Amsterdam: North-Holland; 1992.p.1561-5.

vii. **Laporan ilmiah atau laporan teknis**

1. Diterbitkan oleh badan penyanggah dana/sponsor:

Smith P, Golladay K. Payment for durable medical equipment billed during skilled nursing facility stays. Final report. Dallas (TX): Dept. of Health and Human Services (US), Office of Evaluation and Inspection; 1994 Oct. Report No.: HHSIGOEI69200860.

2. Diterbitkan oleh unit pelaksana

Field MJ, Tranquada RE, Feasley JC, editors. Health services research: work force and education issues. Washington: National Academy Press; 1995. Contract no.: AHCPR282942008. Sponsored by the Agency for Health Care Policy and research.

viii. **Disertasi**

Kaplan SJ. Post-hospital home health care: the elderly/access and utilization [dissertation]. St. Louis (MO): Washington univ.; 1995.

ix. **Artikel dalam Koran**

Lee G. Hospitalizations tied to ozone pollution: study estimates 50,000 admissions annually. The Washington Post 1996 Jun 21;Sect A:3 (col. 5).

x. **Materi audiovisual**

HIV + AIDS: the facts and the future [videocassette]. St. Louis (MO): Mosby-Year book; 1995.

3. **Materi elektronik**

i. **Artikel journal dalam format elektronik**

Morse SS. Factors in the emergence of infectious disease. Emerg Infect Dis [serial online] 1995 Jan-Mar [cited 1996 Jun 5];1(1):[24 screens]. Available from: URL: HYPERLINK <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>

ii. **Monograf dalam format elektronik**

CDI, clinical dermatology illustrated [monograph on CD-ROM]. Reeves JRT, Maibach H. CMEA Multimedia Group, producers. 2nd ed. Version 2.0. San Diego: CMEA; 1995.

iii. **Arsip computer**

Hemodynamics III: the ups and downs of hemodynamics [computer program]. Version 2.2. Orlando (FL): Computerized Educational Systems; 1993.

Berkala Ilmiah Mahasiswa Farmasi Indonesia (BIMFI)

Scientific Journal of Indonesian Pharmaceutical Students

Satu-satunya jurnal mahasiswa farmasi Indonesia

Berkala Ilmiah Mahasiswa Farmasi Indonesia (BIMFI) atau *Scientific Journal of Indonesian Pharmaceutical Students* merupakan berkala ilmiah yang diterbitkan oleh Ikatan Senat Mahasiswa Farmasi Seluruh Indonesia (ISMAFARSI) setiap enam bulan.sekali.

Berkala ilmiah ini merupakan langkah awal ISMAFARSI dalam memenuhi kebutuhan mahasiswa farmasi akan berkala ilmiah dan upaya pemetaan penelitian terkait ilmu kefarmasian di Indonesia. Maka dari itu, BIMFI berazaskan dari, oleh, dan untuk mahasiwa. Karya yang tercantum dalam BIMFI merupakan karya tulis dan hasil penelitian yang dibuat oleh mahasiswa farmasi Indonesia. Karya ilmiah yang dipublikasikan merupakan karya tulis terbaik yang sudah menjalani tahap penyaringan dan penilaian. Hal tersebut didukung oleh sistem redaksional yang digunakan, yaitu seleksi oleh *peer-reviewer* dan redaktur, serta penilaian oleh mitra bestari, yang merupakan ahli di bidangnya masing-masing.

Karya ilmiah yang dimuat dalam BIMFI berupa artikel penelitian asli yang terkait kelompok bidang ilmu Farmakologi, Farmasetika, Teknologi Sediaan Farmasi, Farmakognosi, Fitokimia, Kimia Farmasi dan Bioteknologi Farmasi, serta advertorial. Karya yang dipublikasikan. Karya yang dipublikasikan adalah tulisan asli (bukan plagiat) dan sesuai dengan kompetensi mahasiswa farmasi.

Sebagai tahap awal penyebaran BIMFI, BIMFI dalam bentuk cetak akan dibagikan ke beberapa Fakultas atau Prodi Farmasi di Indonesia. Pada tahap selanjutnya, BIMFI akan dibagikan keseluruh Fakultas atau Prodi Farmasi di Indonesia untuk menjamin penyampaian informasi kepada para mahasiswa farmasi Indonesia. Dengan demikian, BIMFI diharapkan dapat memenuhi kebutuhan mahasiswa farmasi akan informasi ilmu kefarmasian.

SAMBUTAN PEMIMPIN UMUM

Salam dari Pemimpin Umum

Assalamualaikum Warahmatullahi Wabarakatuh. Salam semangat bagi kita semua.

Dengan diterbitkannya Surat Keterangan Direktorat Jenderal Pendidikan Tinggi Kementerian Pendidikan dan Kebudayaan Republik Indonesia Nomor 152/E/T/2012 mengenai Wajib Publikasi Ilmiah Bagi S1/S2/S3, para mahasiswa terutama mahasiswa farmasi kembali diingatkan untuk menghasilkan karya ilmiah yang dapat membawa manfaat bagi masyarakat

Selama ini mahasiswa farmasi selalu berusaha memperbaharui ilmu kefarmasian melalui penelitian – penelitian yang dilakukannya maupun *review* artikel yang dilakukan pada jurnal – jurnal yang sudah ada sebelumnya. Menulis sebuah artikel ilmiah bagi sebagian besar mahasiswa farmasi mungkin bukan menjadi hal baru. Namun, untuk mempublikasikan karya yang telah dibuat, masih kurang membudaya bagi kita. Jurnal ini diharapkan menjadi salah satu wadah tempat kita melatih budaya mempublikasikan tulisan ilmiah kita. Oleh karena itu, dibentuklah BIMFI sebagai satu-satunya jurnal mahasiswa farmasi di Indonesia. Dengan adanya berkala ilmiah ini, kami juga berharap dapat melakukan pemetaan terhadap penelitian terkait ilmu kefarmasian di Indonesia.

Dengan mengingat bahwa ilmu kefarmasian terbagi dalam banyak bidang ilmu, artikel – artikel yang dipublikasikan dalam BIMFI diklasifikasikan menjadi beberapa bidang ilmu. Sebanyak 4 artikel penelitian, 2 artikel advertorial, dan 1 tinjauan pustaka dimuat pada edisi ini. Artikel – artikel yang masuk telah melalui proses seleksi yang panjang dan proses revisi dari tim penyusun.

Terima kasih atas perhatiannya dan mohon maaf apabila ada kesalahan yang telah penyusun lakukan. Sampai berjumpa pada edisi berikutnya. Partisipasi teman-teman mahasiswa farmasi akan selalu kami nantikan. Semoga berkala ilmiah ini dapat membawa manfaat bagi kita semua.

Wassalamualaikum Warahmatullahi Wabarakatuh.



Pony Purnamasari H

Anticarcinogenesis Effect of *Nigella Sativa* on 7,12 Dimethylbenz [A] Anthracene Induced Rats Cardiac Cell Proliferation

Soraya Diliwiyani,^{1,2} Sarmoko,^{1,2} Heny Ekowati^{1,2*}

¹Pharmacy Department, Medicine and Health Sciences Faculty, Universitas Jenderal Soedirman, Jl. Dr. Soeparno, Karangwangkal, Purwokerto 53123

²Center of Excellence for Translational Research In Oncology (CENTRO)

*Corresponding author: E-mail : heny240377@gmail.com

Abstrak :

7,12-dimethylbenz [a] anthracene (DMBA) adalah salah satu agen karsinogen yang poten. DMBA adalah senyawa karsinogen *Polycyclic Aromatic Hydrocarbons* (PAHs), diaktifkan oleh enzim sitokrom dan akan bereaksi dengan DNA untuk menginisiasi kanker. DMBA telah digunakan secara luas pada berbagai model penelitian kanker, karena dapat menginduksi pada kebanyakan kanker, termasuk proliferasi pada sel jantung. *Nigella sativa* mempunyai efek antikanker *in vitro*. Penelitian ini dilakukan untuk mengkaji efek antikarsinogenesis dari ekstrak biji *N. sativa* (NSS) pada tikus betina yang diinduksi DMBA. Tikus *Sprague Dawley* (SD) digunakan pada penelitian ini dan dibagi menjadi lima kelompok. DMBA diberikan dua kali seminggu selama lima minggu. Ekstrak kloroform biji NS diberikan dua kali seminggu selama lima minggu, dengan tiga dosis yaitu 250, 500 dan 750 mg/kg. Pemberian ekstrak dilakukan setiap minggu dan selama pemaparan dengan DMBA. Pewarnaan H&E menunjukkan terdapat perbedaan bermakna pada profil histopatologi sel jantung antara kelompok perlakuan, kelompok DMBA dan kelompok minyak jagung. Hasil AgNOR mengindikasikan adanya penghambatan aktivitas dari NSS pada proliferasi sel jantung pada kelompok perlakuan. Hasil penelitian ini memberikan gambaran bahwa ekstrak NSS mempunyai aktivitas untuk mengurangi proliferasi pada sel jantung tikus betina yang diinduksi DMBA.

Kata kunci : *Nigella sativa*, karsinogenesis, sel jantung, DMBA

Abstract :

7,12-dimethylbenz [a] anthracene (DMBA) is one of the most potential carcinogenic agent. DMBA is *Polycyclic Aromatic Hydrocarbons* carcinogenic compounds (PAHs), activated by cytochrome P450 enzyme and will react with DNA to initiate cancer. DMBA has been widely used in various models of cancer research, because it can induce most of tumors, including proliferation in cardiac cell. *Nigella sativa* has anti-cancer activity *in vitro* and *in vivo*. This research conducted to study the anticarcinogenesis effects of *N. sativa* extract (NS) seed on

7.12-dimethylbenz [a] anthracene induced female mice. Sprague Dawley rats (SD) used in this study are divided into five groups. DMBA were administer twice a week for five weeks. Chloroform extract of NS seeds administer with 3 doses, namely 250, 500, and 750 mg / kg administered weekly and during exposure to DMBA. H&E staining results showed that there was a significant difference in cardiac histopathology profile between the extract treatment group, DMBA group and corn oil group. The AgNOR results indicated the presence of inhibitory activity of NSS on cardiac cell proliferation in the treated groups. The results suggested that NS extract have activity to reduce proliferation on cardiac cells in DMBA induce female mice.

Key words : *Nigella sativa, carcinogenesis, cardiac cell, DMBA*



INTRODUCTION

7,12-dimethylbenz (a) anthracene (DMBA) are chemicals that are included in the polycyclic aromatic hydrocarbons (PAH) are known to be mutagenic, teratogenic, carcinogenic, cytotoxic, and immunosuppressive^[1]. DMBA contamination usually occurs via food or orally, inhalation or contact skin^[2]. 7,12-dimethylbenz (a) anthracene also reported as a potent carcinogenic in experimental animals, with the main target of the skin and mammary gland^[3,4,5]. Given a high dose of DMBA in chronic in experimental animals can cause necrosis of the adrenal^[3]. This study created a model carcinoma mammary gland in an animal model of rats *Sprague Dawley* (SD), which is induced by DMBA.

In mice, DMBA appears selective and not found the mammary gland parenchyma cells. metabolites active than DMBA binds to DNA mammary gland epithelium (DNA adducts), subsequent bonding with the DNA will go down up to 50% 16 hours post exposure to DMBA. However, if exposed DMBA is done continuously for 42 days, there will be a permanent bond between the active metabolite of DMBA and DNA to be trigger the emergence of cancer^[6]. Mammary gland was not is the only target organ due to exposure to DMBA given orally. Muto *et al.*, (2003), reported that metabolites of DMBA given orally can affect other organs in the body^[7].

Exploration of natural products to find chemopreventive agent to be an attempt to reduce the number of cancer patients. Chemoprevention is defined as the use of substances of natural origin, phytochemical agents, synthetic, or chemical compounds to prevent or suppress cancer progression, reverse to normal physiological functions and perform early detection of pathological cancer conditions. One plant that is empirically believed by the public as a chemopreventive agent is black cumin (*Nigella. sativa*). *N.sativa* content in the form of oil is 95.5% fatty acids. The main components of these fats are linoleic acid, oleic acid, and palmitic acid that have anticancer activity^[8]. Chloroform extract of black cumin have cytotoxic activity against T47D cells with IC50 of 124.206 µg/ml^[9]. *N. sativa* suppress the proliferation of human cervical carcinoma cells (Hela), hepatocellular carcinoma (HepG2), squamous cell carcinoma (SCC), fibrosarcoma (FsaR), colorectal carcinoma, breast adenocarcinoma, osteosarcoma, ovarian carcinoma, myeloblastic leukemia, dan pancreatic carcinoma^[10,11,12,13]. Our research conducted to observed the activity of NSS extract on 7,12dimethylbenz [a] anthracene-induced carcinogenesis in rat. In this experiment we would like to determine effects of chronic exposure to DMBA orally induction of mammary gland cancer to macroscopic and histopathological feature or the coronary.

METHODS

Materials

The chloroform extract of *Nigella sativa* seed, DMBA (7,12-dimethylbenz[*a*] anthracene) (Sigma Chem., Steinherm), corn oil as a solvent of DMBA and solvent of extracts, buffer formalin 10 %, paraffin, Histological preparations dye (Hematoxylin and Eosin) and silver nitrate (AgNO₃) for AgNOR staining.

Animals

Sprague Dawley female mice (30 days old) weighed from 100 to 150 g were obtained from the laboratory of Pharmacology and Toxicology, Faculty of Pharmacy, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia. The mice were kept for at least one week before use, and were given standard pellet diet and water ad libitum, and kept on a 12:12 h light/dark cycle.

Sixty mice were divided into five groups (12 mice / group). DMBA control (group A) was administered with DMBA (DMBA was dissolved in corn oil), groups of treatment (groups B, C and D) intended for carcinogen were treated with single oral dose of DMBA (Sigma) (20 mg/kgBW), twice a week for 5 weeks. DMBA was dissolved in corn oil and NSS with 250 mg/kgBW, 500 mg/kgBW, 750 mg/kgBW dose. Group 2, 3, and 4 were administered orally one a day by NSS, respectively for 7 weeks, started 2 weeks before DMBA initiation. Solvent control (group 5) was administered with corn oil. Body weight was recorded weekly throughout the study.

H&E staining

At the end of the experiment (16 week) all mice were sacrificed by decapitation as scheduled. At autopsy, heart organ (coronary) were removed and fixed in 10% buffered formalin. After 12-24 h of fixation, 3-5 μ m tissue slices were embedded in paraffin, and stained with hematoxylin and eosin for microscopy.

AgNOR staining

AgNOR staining was performed according to the modified method. The staining solution was prepared by mixing one part of 2% gelatin in 1% formic acid with two parts of 50% aqueous silver nitrate. All sections were cut to 3 μ m in thickness from routinely processed paraffin blocks. Sections were immersed in sodium citrate buffered (pH 6.0) and incubated 20 min in autoclave (120°C, 1.1-1.2 Bar). Sections then were covered with the AgNOR staining solution at room temperature in the dark for 15-20 min. The specimens were then washed with 5% sodium thiosulfate and distilled deionized water, dehydrated through graded ethanol to xylene, and mounted in synthetic medium. AgNORs, which are appeared as dots both outside and within the nucleoli, were counted according to the description of previous report. A minimum one hundred nuclei per specimen were observed randomly in three different views. Mean AgNOR (mAgNOR) was used as a parameter to evaluate antiproliferative activity. mAgNOR is a mean of black dots in a cell, computed from total amount of black dots (min 100 cells) divided with amount of cells



(min 100 cells). All specimens were observed on a binocular microscope (Olympus® DP12 microscope digital camera system, NY) with an immersion oil lens at magnification of x1000.

Statistical analysis

A statistically significant difference in average of blackdot (mAgNOR) was evaluated by ANOVA continued with HSD. $P < 0.05$ between group was considered statistically significant using SPSS.

RESULTS

Observation was terminated at 16 week after the last DMBA initiation. Then performed a necropsy on mice. The histopathological appearance of coronary in DMBA and DMBA+NSS treated mice was depicted in Figure 1.

AgNOR staining to show proliferative activity of cell that showed by blackdot. Blackdots is the result of the bond between the protein produced by the chromosome 13 that is argiroflik with AgNO₃ and produce black dots (blackdots) which describes the activity of a cell proliferation^[14]. Proliferative activity was determined using the mAgNOR is by observing the number blackdots each cell and then calculated the average blackdots least 100 cells. higher levels of proliferation, the more blackdots were observed^[15]. AgNOR staining results can be seen in figure 2. The results showed that the chloroform extract *N.sativa* able to reduce the activity of cell proliferation DMBA-induced coronary mice. mAgNOR value can be seen in Table 1.

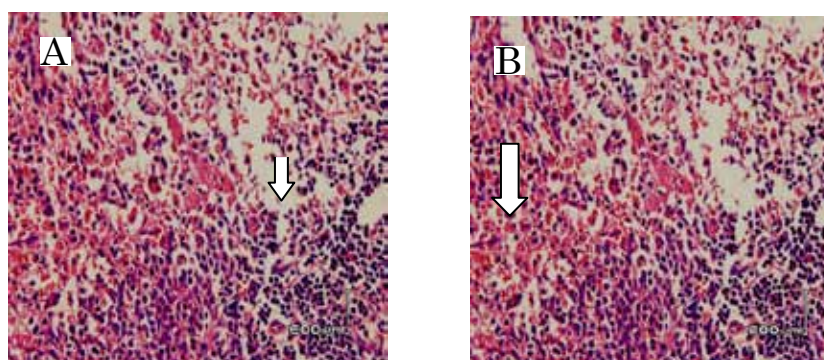


Fig.1. Histological evaluation in cardiac tissues of control and experimental group. Mice were divided into 5 groups, (A) Corn oil, (B) DMBA control group (20 mg/kgBW in Corn oil), (C) DMBA+ 250 mg/kgBW NSS; (D) DMBA+500 mg/kgbw NSS, (E) DMBA+750 mg/kgbw NSS. At autopsy, cardiac organ were removed and fixed in 10% buffered formalin. 3-5 μ m tissue slices were embedded in paraffin, and stained with hematoxylin and eosin (\uparrow =necrosis). Magnification x 600.

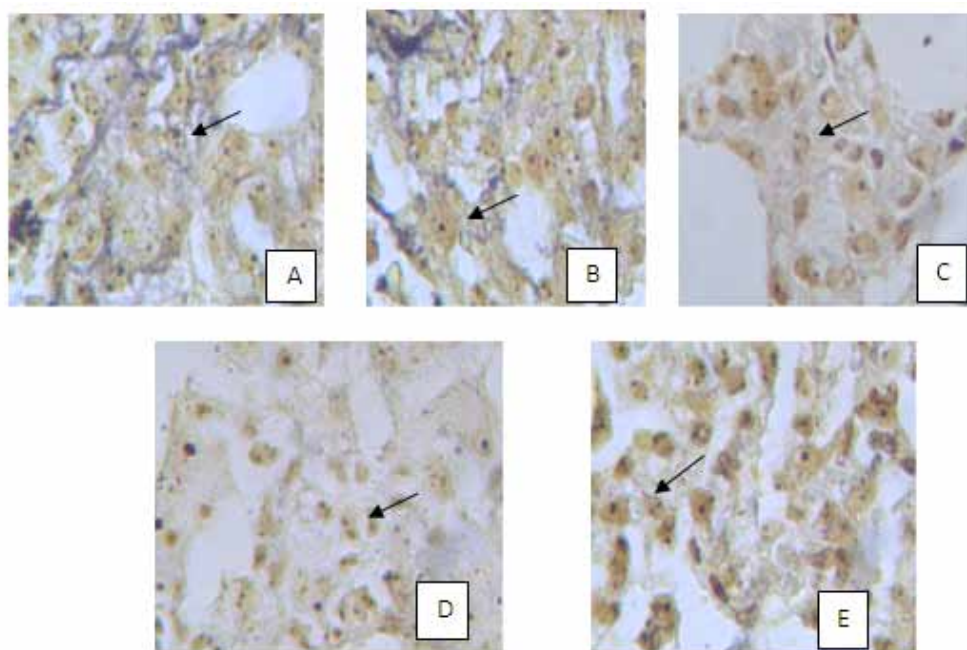


Fig.2. AgNO₃ stained cardiac tissues of control and experimental group. Mice were divided into 5 groups, (A) Corn oil, (B) DMBA control group (20 mg/kgBW in Corn oil), (C) DMBA+ 250 mg/kgBW NSS; (D) DMBA+500 mg/kgbw NSS, (E) DMBA+750 mg/kgbw NSS. At autopsy, cardiac organ were removed and fixed in 10% buffered formalin. 3-5 μ m tissue slices were embedded in paraffin, and stained with AgNO₃. Argyrophilic nucleolar organiser regions (AgNORs) are visible as dark dots within the plasma cell nuclei (pointed by black arrow). Magnification x1000.

Tabel 1. mAgNOR results on mice coronary induced DMBA

No.	Groups	mAgNOR (Mean \pm SD)
1	DMBA	1,527 \pm 0,28
2	DMBA + NSS 250 mg/KgBW	1,207 \pm 0,16*
3	DMBA + NSS 500 mg/KgBW	0,663 \pm 0,29*
4	DMBA + NSS 750 mg/KgBW	0,213 \pm 0,11*
5	Corn oil	0,147 \pm 0,57*

mAgNOR = mean AgNOR

* are statistically significant different from DMBA groups ($p < 0.05$) by one way Anova continued with Tukey HSD

DISCUSSION

This study was explored the effect of *N. sativa* seeds chloroform extract on DMBA induced female rats breast. In this experiment we would like to determine effects

of chronic exposure to DMBA orally induction of mammary gland cancer to macroscopic and histopathological feature or the coronary. In this study, NSS was given two weeks before and during induction of DMBA. According Kubatka *et al.* (2002) induced mammary carcinogenesis in female rats is influenced by age, strain, dose and timing of carcinogens, the pattern of the immune system, endocrine system and feed status^[16]. Therefore in this study used Sprague Dawley strain female rats are more sensitive than Wistar to mammary tumor formation, with the age of 1.5 months, the age is right for the induction of mammary carcinogenesis because at the beginning of puberty^[16,17]. NSS treatment was intended to prevent metabolic activation



of DMBA and also prevent initiation and progression of breast cancer. The results of mAgNOR showed that the chloroform extract *N.sativa* able to reduce the activity of cell proliferation DMBA-induced mice coronary by Table 1 and Figure 2. It showed that the rate of cell proliferation in mice coronary in DMBA control group is the highest level and the lowest of proliferation for mice is group solvent corn oil. Cellular proliferation requires an orderly progression through the cell cycle, primarily driven by protein complexes composed of cyclins and cyclin-dependent kinases (Cdks). Progression through the G1-S transition requires the activity of at-least two different types of kinases, cyclin D-Cdk4/6 and cyclin E/A-Cdk2. *N. sativa* decrease the expression of cyclin D1 also inhibit cell proliferation and causes cell cycle arrest^[14,18].

Tumor cells evolve a variety of strategies to limit or circumvent apoptosis. Most common is the loss of TP53 tumor suppressor function. tumors may achieve similar ends by increasing expression of antiapoptotic regulators (Bcl-2, Bcl-xL) or of survival signals (Igf1/2), by downregulating proapoptotic factors (Bax, Bim, Puma), or by short-circuiting the extrinsic ligand-induced death pathway^[20]. *N. sativa* stimulates apoptosis through increased expression of p53 and inhibits anti-apoptotic protein^[10,13,18].

7,12-dimethylbenz [a] anthracene (DMBA) is one of Polycyclic Aromatic

Hydrocarbons carcinogenic compounds (PAHs) which is metabolized by cytochrome P450^[20]. DMBA is a substrate of the enzyme cytochrome P450 (CYP), CYP1A1 and CYP1B1. In the phase I metabolism, DMBA is changed to 8.9-; 5.6-; 3,4-epoxide DMBA by CYP1A1 and 3,4-epoxide DMBA by CYP1B1 [15;16]. DMBA can enhance the production of reactive oxygen species (ROS). DMBA can also decreases the body's antioxidant levels. This led to a radical attack can not be neutralized by the body. This will cause cell damage and cell necrosis. This is consistent with the results of research on the H&E staining results showed that mice coronary on DMBA group had necrosis. *N. sativa* is a plant that has antioxidant activity so as to prevent the body from oxidative stress^[21].

N. sativa can stimulates the expression of glutathione S-transferase which will conjugates DMBA compounds to prevent DMBA from binding with DNA, RNA or protein^[18,22]. GlutathioneStransferase (GST) is a phase II metabolic enzyme, detoxifies carcinogens and facilitates their excretion by promoting the conjugation of electrophilic compounds with glutathione. GST deactivates and protects the surrounding tissues from mutagenesis and carcinogenesis. Most of GST inducers affect the activity of GST gene transcription via the Antioxidant Responsive Element (ARE), XenobiotikResponsive Element (XRE), GSTP Enhancer 1 (GPE) or GlucocorticoidResponsive Element (GRE).

CONCLUSIONS

Nigella sativa seed extract was able to reduce coronary damage and proliferation. This study indicated that *Nigella sativa* can be developed into chemopreventive agent for reducing cardiac cell proliferation.

ACKNOWLEDGEMENTS

This author wishes to express sincere gratitude to Universitas Jenderal Soedirman for finance support by Research Competitive Grant 2010-2011 for this research.

REFERENCES

- [1] Anonim. Polycyclic Aromatic Hydro-carbon. Department of The Environment, Water, Heritage and Arts Australia. 2004. Cited 2008 Des. Available from: URL: www.environment.gov.au/au/index.htm-diakses Desember 2008.
- [2] Agency for Toxic Substances and Disease Registry. USA. Polycyclic Aromatic Hydro-carbon: 1995
- [3] Haschek WM, Rousseaux CG. Handbook of Toxicology Pathology. London. Academic Press Inc. 1991.
- [4] Mun'im A, Andrajati, Susilowati H. Uji hambatan tumorigenesis sari buah mera (*Pandanus conoideus* Lam) terhadap tikus putih betina yang diinduksi 7, 12 dimetilbenz (a) antrasen (DMBA). MIK 2006. III(3):153 – 161.
- [5] Russo IH, Russo J. Mammary gland neoplasia in long term rodent studies. *Environ Health Perspect.* 1996.104 (9): 938-967.
- [6] Van Nostrand Reinhold Co. Genetics and Breast Cancer, 1st ed. New York: 1981.
- [7] Muto T, Takasaki S, Takahashi H, Hana H, Kanai Y, Wakui S, Endo H, Furusato M. Initial changes of hepatic glycogen granules and glycogen phosphorylase α after exposure to 7, 12-dimethylbenz (a) anthracene in rats. *Japan Toxicol Pathol.* 2003. 16(2): 153-160.
- [8] Nickavar B, Mojab F, Javidnia K, Amoli MAR. Chemical composition of the fixed and volatile oils of *Nigella sativa* L. from Iran. *Zeitschrift fur Naturforschung*, 2003.p. 629-631.
- [9] Ekowati H, Eka Prasasti and Undri Rastuti, The Active fraction from *Nigella sativa* and Its Activity Against T47D Cell Line. *Indo. J. Chem.*, 2011.p. 217 – 222.
- [10] Yazan, L.S., Ng. W.K., Al-Naqeeb, G., and Ismail, M., Cytotoxicity of Thymoquinone (TQ) from *Nigella sativa* Towards Human Cervical Carcinoma Cells (HeLa), *Journal of Pharmacy Research*, 2009, Vol 2(4), 585-589.
- [11] Hassan, S.A., Ahmed, W.A., Galeb, F.M., El-Taweel, M.A., and Abu-Bedair, F.A., In Vitro Challenge using Thymoquinone on Hepatocellular



- Carcinoma (HepG2) Cell Line, Iranian Journal of Pharmaceutical Research, 2008, Vol 7(4), 283-290.
- [12] Ivankovic, S., Stojkovic, R., Jukic, M., Milos, M., dan Jurin, M.M.M., The Antitumor Activity Of Thymoquinone And Thymohydroquinone In Vitro And In Vivo, *Experimental Oncology* 2006, 28, 220–224.
- [13] Aggarwal, B.B., Kunnumakkara, A.B., Harikumar, K.B., Tharakan, S.T., Sung, B., dan Anand, P., Potential of Spice-Derived Phytochemicals for Cancer Prevention, *Planta Med*, 2008 74: 1560–1569.
- [14] Rizali and Auerkari Elza, Teknik Pewarnaan Silver (AgNOR) Sebagai Salah Satu Cara Menentukan Aktivitas Proliferasi Sel Tumor dan Apoptosis, *Jurnal Kedokteran Gigi Indonesia*, 2003.p.41-45.
- [15] Irawan, Hubungan Nilai AgNOR Pra Dan Pasca Kemoradiasi Dengan Respon Radiasi Pada Penderita Karsinoma Epidermoid Serviks Uteri Stadium Lanjut, Tesis, Program Pendidikan Dokter Spesialis I Obstetri Dan Ginekologi, Universitas Diponegoro, Semarang. 2008.
- [16] Kubatka, P., Ahlersova E., Ahlers I., Bojkova B., Kalicka K., Adamekova E., Markova M., Chamilova M., and Cermakova M., Variability of Mammary Carcinogenesis Induction in Female Sprague-Dawley and Wistar : Han Rats : the Effect of Season and Age, *Physiol. Res.* 2002, 51, 633-640.
- [17] Singletary, K., Macdonald, C., and Wallig, M., 1997, The Plasticizer Benzyl Butyl Phtalate (BBP) Inhibits 7,12-dimethylbenz(α)anthracene (DMBA)-induced rat Mammary DNA Adduct Formation and Tumorigenesis, *Carcinogenesis* , 18, 8, 1669-1673
- [18] Ilaiyaraja, N., and Khanum, F., Nigella Sativa L. A Review Of Therapeutic Applications, *Journal of Herbal Medicine and Toxicology*, 2010, Vol 4 (2), 1-8
- [19] Hanahan, G., and Weinberg, R.A., The Hallmarks of Cancer, Cell, Cell Press, 2011, Vol. 100 (7), 57–70.
- [20] Rajapaksa, K.S., Sipes, I.G., and Hoyer, P.B., Involvement of Microsomal Epoxide Hydrolase Enzyme in Ovotoxicity Caused by 7,12-Dimethylbenz[a]anthracene, *Toxicological Sciences*, 2007, Vol 96(2), 327-334.
- [21] Gilani, A.H., Jabeen, Q., and Khan, M.A.U., A Review of Medicinal Uses and Pharmacological Activities of Nigella Sativa, *Pakistan Journal of Biological Sciences*, 2004, Vol 7(4), 441-451.
- [22] Murray, R.K., Granner, D.K., and Rodwell, V.W., *Biokimia Harper*. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC: 2006,

Uji Peningkatan Level *Reactive Oxygen Species* (Ros) Intraseluler dengan Monosodium Glutamat (Msg) terhadap Regresi Pertumbuhan Sel Hela *In Vitro*

Desie Suci Permata Sari,¹ Dyah Ayu Laksmi,² Nofi Nurina R,²

Zainabul Kubro²

¹) Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Malang

²) Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Malang

Abstrak :

Salah satu jenis kanker yang mempunyai prevalensi tinggi di Indonesia adalah kanker serviks. Peningkatan ROS memainkan peran penting dalam mempertahankan fenotip kanker berkaitan dengan efek stimulatifnya terhadap pertumbuhan dan proliferasi sel, instabilitas genetik, dan penghindaran senesens. *Monosodium glutamate* (MSG), garam natrium dari asam glutamat *L-form* non-esensial, merupakan salah satu penyedap pada produk makanan. Dinyatakan bahwa radikal bebas berupa ROS ditemukan dalam MSG. Penelitian ini ditujukan untuk mengetahui pengaruh MSG terhadap regresi pertumbuhan sel HeLa (*cell line* kanker serviks) secara *in-vitro* menggunakan uji sitotoksitas. Aktivitas larutan MSG dalam menghambat pertumbuhan sel kanker ditentukan dengan 3-(4,5 *dimethylthiazol-2-yl*)-2,5-*diphenyltetrazolium* (MTT) *assay*. Studi empiris dengan pendekatan kuantitatif secara eksperimental murni menggunakan desain *true experimental in vitro. post-test only, control group design* untuk mengetahui pengaruh pemberian MSG terhadap regresi pertumbuhan sel HeLa. Dosis MSG yang dibutuhkan untuk terapi kanker pada sumuran sel HeLa diukur dalam berbagai trial dosis kelompok I (25mM/mL, 50mM/mL, 100mM/mL, 200mM/mL dan 400mM/mL) dan grub II (0.25 μ M, 0.5 μ M, 1 μ M, 2 μ M, dan 4 μ M) dengan perbandingan kecepatan regresi sel kanker (definisi operasional atas variabel kedua) pada sumuran sel HeLa kedua, ketiga, keempat dan kelima dalam hari dengan interval administrasi 24 jam, 48 jam, dan 72 jam. Data yang diperoleh dianalisis menggunakan ANOVA dan *Post Hoc Multiple comparition* (Tukey HSD). Hasil pada penelitian ini menunjukkan bahwa MSG dapat mempengaruhi regresi pertumbuhan sel HeLa pada *Lethal Concentratin 50 MSG* (LC_{50}) sebesar 173.25mM/mL dengan tingkat kepercayaan sebesar 91,1%, dapat dikatakan cukup spesifik karena larutan MSG dapat memberikan efek lebih dari 50%, sehingga dapat dikatakan bahwa MSG merupakan zat yang efektif dalam meningkatkan regresi pertumbuhan sel HeLa kanker serviks dalam dosis besar.

Kata Kunci: Monosodium glutamate (MSG), kenker serviks, sel HeLa, Reactive Oxigen Species (ROS), Oksidatif Stress



PENDAHULUAN

Kanker adalah suatu penyakit sel dengan ciri gangguan atau kegagalan pengaturan multiplikasi dan fungsi homeostatis lainnya pada organisme multiseluler.¹ Kanker merupakan penyakit yang disebabkan oleh ketidakaturan kerja hormon sehingga mengakibatkan jaringan baru yang abnormal dan bersifat ganas.² Salah satu jenis kanker yang mempunyai prevalensi tinggi di Indonesia adalah kanker serviks.³

Angka kejadian kanker serviks sekitar 74% dibandingkan kanker ginekologi lainnya. Data WHO tahun 2003 menyebutkan bahwa sekitar 500.000 wanita di dunia setiap tahunnya didiagnosa menderita kanker serviks, dan hampir 60% diantaranya meninggal dunia.⁴ Di Indonesia, setiap tahun terdeteksi lebih dari 15.000 kasus kanker serviks. Sekitar 8000 kasus di antaranya berakhir dengan kematian. Ini diperkirakan 40 kasus baru per harinya dan 50% diantaranya meninggal. Menurut WHO, Indonesia merupakan negara dengan jumlah penderita kanker serviks yang tertinggi di dunia. Secara epidemiologi, kanker serviks cenderung timbul pada kelompok usia 33-55 tahun, tetapi dapat juga timbul pada usia yang lebih muda.⁵

Sementara itu, radikal bebas adalah sekelompok bahan kimia baik berupa atom maupun molekul yang memiliki elektron tidak berpasangan pada lapisan luarnya, juga merupakan suatu kelompok bahan kimia dengan reaksi jangka pendek yang

memiliki satu atau lebih elektron bebas.⁶ *Reactive oxygen species* (ROS) menstimulasi proliferasi sel dan menginduksi instabilitas genetik, dan peningkatannya pada sel kanker sering ditampakkan sebagai kejadian yang berlawanan, hal tersebut menandakan bahwa kebanyakan sel kanker berada di bawah tekanan oksidatif seiring peningkatan aktivitas metabolisme dan produksi ROS. Peningkatan ROS memainkan peran penting dalam mempertahankan fenotip kanker berkaitan dengan efek stimulatifnya terhadap pertumbuhan dan proliferasi sel, instabilitas genetik, dan penghindaran senesens. Berkaitan dengan efek promoting kankernya, peningkatan ROS pada sel kanker sering disebut sebagai faktor berlawanan (*adverse factor*). Bagaimanapun juga, ROS dengan tingkat tinggi juga dapat menyebabkan kerusakan seluler, tergantung pada jumlah dan durasi tekanan ROS.³

Penelitian yang dilakukan Trachootham *et al.* (2006) adalah terapi kanker berbasis usaha peningkatan level ROS pada sel kanker menggunakan *b-phenylethyl isothiocyanate* (PEITC). Senyawa ini menginduksi akumulasi ROS melalui dua mekanisme, yaitu deplesi GSH melalui promoting eksportasinya dan menghambat aktivitas enzim GPX, yang bersamaan secara efektif menghentikan sistem antioksidan GSH.³

Monosodium glutamate (MSG), garam natrium dari asam glutamat *L-form* non-esensial, merupakan salah satu penyedap pada produk makanan. Dinyatakan bahwa

radikal bebas berupa ROS ditemukan dalam MSG, dan pada penelitian, administrasi MSG secara injeksi dengan dosis tertentu meningkatkan peroksidasi lipid pada testis tikus Wistar dan menurunkan level asam askorbat, sehingga dapat meningkatkan resiko infertilitas.⁷ Selain itu, dinyatakan pula bahwa MSG menginduksi apoptosis pada thymocytes tikus dengan menurunkan level protein Bcl-2, sedangkan level protein Bax tidak berubah terkait dengan oxidative stress. Fakta menunjukkan peran penting dari apoptosis pada thymocytes tikus melalui induksi MSG yaitu pada penurunan rasio Bcl-2/Bax daripada level Bax saja.⁸

Berdasarkan uraian di atas, dapat diketahui bahwa telah banyak ditemukan terapi kanker serviks berbasis peningkatan ROS seluler pada sel kanker. Penelitian ini bermaksud untuk mengembangkan sistem ROS menggunakan MSG sebagai sumber eksogen radikal bebas yang selalu dipandang negative di masyarakat sebagai penyebab kanker ternyata dapat digunakan sebagai terapi kanker itu sendiri.

METODE

Alat dan Bahan

Sel HeLa, medium RPMI 1640, *penicillin-streptomycin*, FBS (*Fetal Bovine Serum*), PBS (*Phosphate Buffer Saline*), natrium bikarbonat, HCL, *Trypsine-EDTA*, MSG Pa, aquadest 3-(4,5 *dimethylthiazol-2-yl*)-2,5-*diphenyltetrazolium* (MTT), *Laminar air-flow*, Inkubator dan tabung gas CO₂,

Inverted microscope, sumuran, *cover glass* yang dipatahkan, sentrifuge, *disposable pipette*, falcon, syringe, Filter 0.2 μ m, spiritus, alkohol, tissue
Inkubator, Well 96 well, *mikroplate* reader.

Kultur Sel HeLa

Sel HeLa dipanen dengan *Tripsdin-EDTA*, disentrifuge 1500 rpm selama 8 menit, dan supernatan dibuang, kemudian pellet diresuspensi dengan medium kultur yang sudah ditambahkan kultur. Sel ditanam pada sumuran dan diinkubasi 37°C, 95% udara, 5% CO₂, 100% kelembaban.

Pemaparan MSG pada Kultur Sel

0.0675gram MSG dilarutkan dengan 1mL media sehingga didapatkan konsentrasi 400mM/mL, kemudian dosis 25mM/mL, 50mM/mL, 100mM/mL, 200mM/mL, 0.25 μ M, 0.5 μ M, 1 μ M, 2 μ M, dan 4 μ M didapatkan dengan pengeceran bertingkat. Masing-masing dosis dipaparkan sebanyak 100 μ L pada tiap sumuran sel HeLa 1 x 10⁶sel/mL/well, diinkubasi pada selama 24 jam, 48 jam, dan 72 jam.

Uji Sitotoksik

Pada penelitian ini digunakan TACS[®] MTT *Cell Proliferation Assays*. Suspensi sel kanker serviks (HeLa) sebanyak 100 μ L dengan kepadatan 1 x 10⁶sel/100 μ L media didistribusikan ke dalam sumuran-sumuran pada 96-well plate dan diinkubasikan selama 24 jam. Setelah diinkubasi, ke dalam sumuran dimasukkan 100 μ L larutan MSG pada berbagai seri konsentrasi. Sebagai kontrol sel ditambahkan 100 μ L medium kultur ke dalam sumuran yang berisi 100 μ L suspensi



sel dan sebagai kontrol media ditambahkan 100 µL medium kultur dan 100 µL suspensi sel, kemudian diinkubasi selama 24 jam dalam inkubator dengan aliran 5% CO₂ dan 95% O₂. Pada akhir inkubasi, media kultur dibuang lalu ditambahkan 10 µL larutan MTT (5 mg/mL PBS), dan medium diganti dengan 190 µL medium RPMI 1640 komplet. Kemudian sel diinkubasi selama 3-4 jam. Reaksi MTT dihentikan dengan penambahan reagen *stopper* SDS (100 µL). *Microplate* kemudian dibungkus dengan *tissue* dan diinkubasi selama 1 malam pada suhu kamar dan ruangan gelap. Sel yang hidup bereaksi dengan MTT membentuk warna ungu. Hasil pengujian dibaca dengan *Mikroplate reader* pada panjang gelombang 570 nm.

Analisis Data

Data yang diperoleh dari hasil pembacaan mikroplate *reader* (λ = 570 nm) berupa absorbansi masing-masing sumuran di konversikan dalam % kematian sel dengan rumus:

$$\text{Kematian (\%)} = \frac{(\text{AKS} - \text{AKM}) - (\text{AS} - \text{AKM})}{\text{AKS} - \text{AKM}} \times 100\%$$

Keterangan:

AKS = Absorbansi Kontrol Sel

AKM = Absorbansi Kontrol Media

AS = Absorbansi Sampel

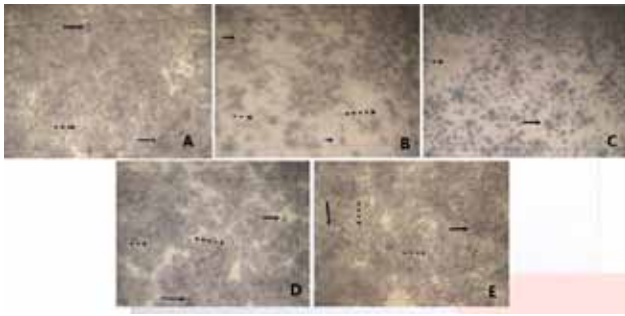
Kemudian dianalisis menggunakan program SPSS Windows 16.0 menggunakan uji One Way ANOVA. Dalam menghitung

hasil penelitian ini digunakan batas kepercayaan 95% (α = 0.05). Uji statistika data menggunakan *One-Way ANOVA* karena dalam penelitian ini data yang digunakan bersifat rasio serta memiliki satu variabel dependen dan satu variabel independen dengan beberapa kelompok dengan satu factor pembeda (konsentrasi larutan MSG). Analisis selanjutnya adalah uji korelasi *Pearson* untuk melihat apakah ada hubungan antara pemberian larutan MSG terhadap regresi pertumbuhan sel HeLa, kemudian dilanjutkan analisis regresi linier untuk melihat seberapa besar persentase pengaruh dari larutan MSG terhadap regresi pertumbuhan sel HeLa.

HASIL

Trial Dose I

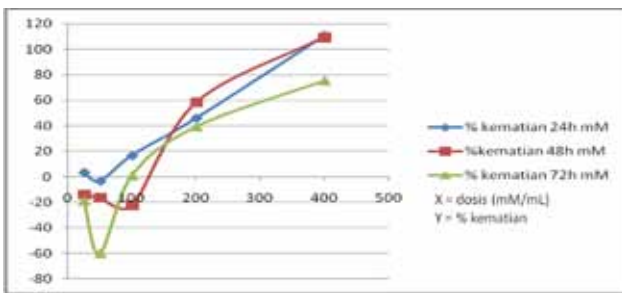
Pada trial dose I hasil absorbansi tidak cukup adekuat untuk dianalisa karena tidak mengukur absorbansi kontrol sel dan kontrol media sehingga analisis hasil dilakukan secara mikroskopis. Berdasarkan pengamatan mikroskopis, secara morfologi sel HeLa yang letal ditandai dengan sel yang mengapung pada media, sedangkan sel HeLa yang hidup adalah sel HeLa yang menempel di dasar sumuran dan berwarna ungu. Kesimpulan dari trial dose I, persentase kematian sel HeLa tertinggi adalah pada dosis paling rendah dan dosis paling tinggi, yakni 0,5µM/mL dan 100mM/mL.



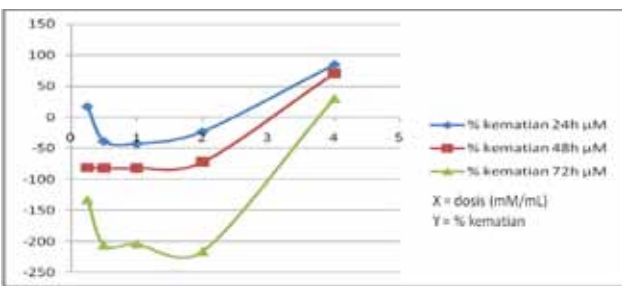
Gambar 1. Hasil mikroskopis MTT assay pemaparan MSG pada sel HeLa trial dose I. (A) MSG 0.5μM/mL; (B) MSG 1μM/mL; (C) MSG 0,3mM/mL; (D) MSG 1mM/mL; (E) MSG 100mM/mL. Sel HeLa normal (—) dan perubahan sel HeLa setelah pemaparan MSG (- - - →)

Trial Dose II

Trial dose II dilakukan dengan mengembangkan hasil terbaik trial dose I yakni menambah variasi dosis dan waktu, hasil dari trial dose II adalah sebagai berikut :



Gambar 2. Persentase kematian sel HeLa (%) dibandingkan dengan dosis (25mM, 50mM, 100mM, 200mM, dan 400mM) dan waktu (24h, 28h, dan 72h)



Gambar 3. Persentase kematian sel HeLa (%) dibandingkan dengan dosis (0,25μM; 0,5μM; 1μM; 2μM dan 4μM) dan waktu (24h, 28h, dan 72h)

Digunakan persamaan regresi linear dalam menganalisis hasil trial II, dari keenam perlakuan hasil Regresi R tertinggi yakni pada perlakuan dosis (mM) dan inkubasi 24 jam sebesar $y = 0.303x - 12.12$ dengan $R = 0.992$, artinya persamaan yang diperoleh mampu menjelaskan kematian sel HeLa sebesar 99,2%, sehingga persamaan layak digunakan sebagai dasar dari trial dose III.

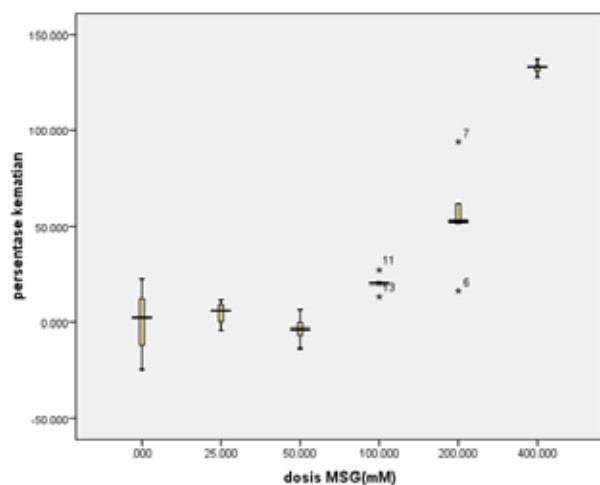
Trial Dose III

Trial dose III dilakukan dengan mengembangkan hasil terbaik trial dose II yakni perlakuan sel HeLa dengan dosis MSG 400mM/mL, 200mM/mL, 100mM/mL, 50mM/mL, dan 25mM/mL diinkubasi selama 24jam dengan 6 pengulangan, dan didapatkan hasil pada tabel 1.

Berdasarkan tabel 1 dapat dilihat adanya pengaruh dari pemberian larutan MSG pada persentase kematian sel HeLa. Pengaruh dapat dilihat pada perbedaan rata-rata persentase kematian sel HeLa antara kelompok kontrol dengan setelah kelompok perlakuan. Peningkatan kematian sel HeLa pada kelompok perlakuan semakin meningkat pada setiap kenaikan konsentrasi dosis MSG. Namun, terdapat beberapa hasil juga yang menunjukkan tidak ada perubahan antara kontrol dengan setelah terpapar larutan MSG. Hal ini menunjukkan bahwa dibutuhkan dosis tertentu untuk meningkatkan kematian sel. Hal ini akan dibahas pada diskusi. Namun rata-rata secara umum menunjukkan terdapat peningkatan kematian yang bermakna pada pemberian paparan MSG.



Adapun adanya perbedaan rata-rata antara distribusi dosis MSG pada kematian sel HeLa dapat digambarkan sebagai berikut :



Gambar 4. Distribusi kematian sel HeLa dengan pemberian MSG pada berbagai konsentrasi

Sebelum dilakukan uji *One-Way ANOVA* , dilakukan uji persyaratan data yaitu uji normalitas dan uji homogenitas. Kedua uji wajib memiliki nilai probabilitas ($p > 0.05$). Pada uji normalitas digunakan *Shapiro-Wilk*, didapatkan data yang nilai probalitasnya ($p > 0.05$), hasil ini menunjukkan bahwa distribusi data normal. Pada uji homogenitas didapatkan data dengan probabilitas ($p > 0.05$) yang berarti bahwa varians data normal. Karena hasil uji semuanya signifikan, maka dapat dilanjutkan ke uji *Anova*. Pada uji ini diperoleh nilai $p = 0.000$ ($p < 0.05$), sehingga dapat disimpulkan bahwa “paling tidak terdapat terdapat perbedaan regresi

Tabel 1. Hasil Trial Dose III

Perlakuan	Pengulangan					Rata-rata % Kematian Sel
	1	2	3	4	5	
Dosis 0	12.09	-12.20	22.35	2.38	-24.62	-1.56
Dosis 400mM	133.59	127.65	137.37	133.05	130.89	132.51
Dosis 200mM	16.41	94.17	52.59	61.77	51.51	55.29
Dosis 100mM	27.21	20.19	13.17	20.73	19.65	20.19
Dosis 50mM	6.70	-6.80	-3.56	-0.32	-13.82	-3.56
Dosis 25mM	-4.10	11.56	0.22	6.16	8.86	4.54

Analisis One-Way Anova

Analisis data dilakukan dengan uji *One-Way Anova* menggunakan program *SPSS16.0 for Windows*. Analisis bertujuan untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan yang bermakna pada pemberian larutan MSG dan untuk mengetahui pada konsentrasi berapa larutan MSG memberikan perbedaan yang signifikan terhadap regresi pertumbuhan sel HeLa.

pertumbuhan sel HeLa yang signifikan antara dua kelompok”. Selanjutnya dilakukan analisis *Post Hoc Multiple comparison* (Tukey HSD), untuk mengetahui perbandingan antar kelompok perlakuan serta kelompok mana yang memiliki perbedaan signifikan.

Dari hasil analisis, perbedaan bernilai signifikan jika nilai $p < 0.05$ dari hasil analisis, dapat disimpulkan bahwa:

- a. Analisa kontrol dengan pemberian

- dosis 25mM/mL dan 50mM/mL, terdapat perbedaan yang tidak signifikan. Perbedaan baru bernilai signifikan pada pemberian dosis 100mM/mL, 200mM/mL, 400mM/mL
- b. Perbedaan juga bernilai tidak signifikan antara pemberian dosis 25mM/mL dibandingkan dengan pemberian dosis 50mM/mL dan 100mM/mL

Uji Korelasi Pearson

Untuk menilai apakah ada hubungan antara pemberian larutan MSG dengan regresi pertumbuhan sel HeLa, dilakukan uji korelasi *Pearson*. Dari hasil tersebut, dapat diketahui bahwa uji korelasi *Pearson* bernilai signifikansi sebesar 0.000 ($p < 0.01$) yang berarti terdapat hubungan yang signifikan antara pemberian larutan MSG terhadap regresi pertumbuhan sel HeLa. Besar nilai korelasi *Pearson* adalah 0.955, korelasi tersebut bernilai positif yang berarti semakin meningkat pemberian larutan MSG akan menyebabkan meningkatnya regresi sel.

Uji Korelasi Linear

Untuk mengetahui seberapa besar pengaruh dari pemberian larutan MSG terhadap regresi pertumbuhan sel HeLa, dilakukan analisis regresi linier. Hasil analisis dibaca pada R square. Hasil tersebut dikalikan 100% untuk merubahnya menjadi persentase, hasil analisa terakhir adalah 91,1% yang berarti larutan MSG dapat memberikan pengaruh terhadap regresi pertumbuhan sel HeLa sebanyak 91,1%.

PEMBAHASAN

Produksi radikal bebas dan peroksidasi lemak dari MSG yang berperan penting sebagai mediator pada fisiologi dan patologi testikuler. ROS yang diproduksi diimplikasikan dalam pengrusakan makromolekul dan menyebabkan penyakit degeneratif pada hewan.⁷ Sementara itu, dinyatakan pula MSG menginduksi apoptosis pada thymocytes dengan menurunkan level protein Bcl-2, sedangkan level protein Bax tidak berubah terkait dengan oxidative stress. Fakta menunjukkan peran penting dari apoptosis pada thymocytes tikus melalui induksi MSG yaitu pada penurunan rasio Bcl-2/Bax daripada level Bax saja.⁸

Radikal bebas diketahui sebagai penyebab mayor penyakit degeneratif kronik (penuaan, PJK, inflamasi, stroke, diabetes mellitus, dan kanker).⁹ ROS menstimulasi proliferasi sel dan menginduksi instabilitas genetik, peningkatan di kanker ditampakkan sebagai *adverse event*,² kebanyakan sel kanker berada di tekanan oksidatif seiring peningkatan aktivitas metabolisme dan produksi ROS. Peningkatan ROS berperan penting mempertahankan fenotip kanker berkaitan efek stimulatifnya terhadap pertumbuhan dan proliferasi sel, instabilitas genetik, dan penghindaran senesens. Penelitian sebelumnya adalah terapi kanker berbasis usaha peningkatan level ROS menggunakan *b-phenylethyl isothiocyanate* (PEITC). Senyawa ini menginduksi akumulasi ROS melalui dua mekanisme:



depleksi GSH melalui promoting eksportasinya dan menghambat aktivitas enzim GPX, yang bersamaan menghentikan sistem antioksidan GSH. Transformasi onkogenik sel epitelial ovarium dengan *H-Ras*^{V12} atau ekspresi *Bcr-Abl* pada sel hematopoietik menyebabkan peningkatan generasi ROS membuat sel ganas menjadi sangat sensitif terhadap PEITC, yang secara efektif menonaktifkan sistem antioksidan glutathion dan menyebabkan akumulasi ROS yang membahayakan terutama pada sel tertransformasi akibat output ROS aktif.²

Dalam penelitian ini kami menggunakan MSG sebagai pengganti PEITC, karena MSG sama dengan PEITC yakni dapat menginduksi akumulasi ROS, dengan *cell-line* kanker yang berbeda yaitu sel HeLa (kanker serviks). Hasil perhitungan terdapat pada table 1. Dari tabel ini dapat dilihat bahwa rata-rata sel secara umum menunjukkan terdapat kenaikan yang bermakna terhadap regresi pertumbuhan sel HeLa pada pemberian larutan MSG. Setiap peningkatan dosis larutan MSG akan semakin meningkatkan regresi pertumbuhan sel HeLa. Namun terdapat beberapa hasil yang menunjukkan tidak ada perubahan antara kontrol dengan setelah terpapar larutan MSG. Seperti antara kontrol pengulangan I dengan dosis 25mM/mL pengulangan I. Uji statistic *Post Hoc Multiple Comparation* memberikan hasil tidak signifikan pada perbandingan kelompok kontrol dengan dosis 25mM/mL dan 50mM/mL. Hasil tidak signifikan juga terulang pada perbandingan dosis 25mM/

mL dengan 50mM/mL dan 100mM/mL. Dosis baru teranalisis signifikan pada perbandingan kontrol dengan 100mM/mL, 200mM/mL dan 400mM/mL. Pada perbandingan antara dosis 25mM/mL dengan 100mM/mL, uji stastistik menunjukkan nilai mendekati signifikan ($p=0.1$, signifikan jika $p < 0.05$). Dari hasil ini dapat disimpulkan bahwa dibutuhkan larutan MSG dengan kenaikan dosis tertentu untuk dapat memberi efek peningkatan regresi pertumbuhan sel HeLa yang bermakna. Perbandingan dosis yang mendekati dosis signifikan adalah antara dosis 25mM/mL dengan dosis 100mM/mL, dengan kenaikan dosis 75mM/mL. Hasil teranalisis signifikan pada perbandingan antara kontrol dengan dosis 100mM/mL, dengan kenaikan dosis 100mM/mL. sehingga peneliti menyimpulkan bahwa dosis larutan MSG akan memberikan efek peningkatan regresi pertumbuhan sel HeLa yang bermakna pada dosis $> 75mM/mL$.

Pada uji regresi linier, nilai analaisisnya adalah 0,911 atau 91,1% dalam bentuk persentase. Artinya, pengaruh larutan MSG terhadap peningkatan regresi pertumbuhan sel HeLa adalah sebesar 91,1%, 8,9% sisanya adalah disebabkan oleh factor lain seperti suhu, kelembaban, daya tahan sel, dll. 91,1% dapat dikatakan cukup spesifik karena larutan MSG dapat memberikan efek lebih dari 50%, sehingga dapat dikatakan bahwa MSG merupakan zat yang efektif dalam meningkatkan regresi pertumbuhan sel HeLa kanker serviks dalam dosis besar. Dari uji regresi linier didapatkan persamaan

$$\text{Persentase kematian (\%)} = 0.345\text{dosis}$$

(mM) – 9.772 + penjelasan lainnya sehingga *Lethal Concentration* 50 MSG (LC_{50}) dapat dihitung dan dihasilkan sebesar 173.25mM/mL dengan tingkat kepercayaan sebesar 91,1%. Namun menurut NCI (*National Cancer Institute*) standart LC_{50} untuk agen terapi kanker adalah $\leq 20\mu\text{g/mL}$, sedangkan LC_{50} MSG adalah 173.25mM/mL, maka dapat dikatakan bahwa MSG tidak mempunyai aktivitas sitotoksik terhadap sel kanker servik (HeLa) berdasarkan kriteria yang ditetapkan oleh NCI.

KESIMPULAN DAN SARAN

Monosodium glutamate (MSG) merupakan zat kimia yang cukup menjanjikan sebagai obat anti kanker. Hasil penelitian menunjukkan bahwa larutan MSG mampu meningkatkan regresi pertumbuhan sel HeLa. Kenaikan dosis yang efektif untuk dapat menghasilkan kenaikan regresi pertumbuhan sel HeLa yang bermakna adalah sekitar 75mM/mL. *Lethal Concentration* 50 sel HeLa menggunakan MSG (LC_{50}) didapatkan pada dosis 173.25mM/mL. Penelitian ini diharapkan sebagai dasar penelitian selanjutnya dalam pemanfaatan zat kimia berbahaya *Monosodium glutamate* (MSG) dan dapat mencari alternatif pengobatan kanker yang efektif dan relative terjangkau.

DAFTAR PUSTAKA

- (1) Nafrialdi, Ganiswara S. Antikanker, Farmakologi dan Terapi. Edisi ke-4. Jakarta: Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2003.p.687-701.
- (2) Trachootham D, Zhou Y, Zhang H, Demizu, Chen Z, Pelicano H, Chiao PJ, Achanta G, Arlinghaus RB, Liu, J.; Huang, P. 2006. Selective Killing of Oncogenically Transformed Cells Through a ROS Mediated Mechanism by b-Phenylethyl Isothiocyanate. Elsevier Inc.
- (3) Eros A. Kanker Serviks – Penyebab, Tanda-Tanda, Cara Mencegah dan Mengobati Kanker Serviks. 2010. <http://www.ingateros.com/index.php?s=kanker+serviks>. Diakses pada 2 November 2010.
- (4) Da'iI M, Fiveri A, Meiyanto E. Efek Sitotoksik Ekstrak Tanaman Keladi Tikus (*Typhonium divaricatum* (L.) Terhadap Sel HeLa. Jurnal Farmasi Indonesia 2007; 3(4):163 – 167.
- (5) Mooi LY. Anti-tumour promoting activity of selected malaysian vegetables and fruits, and identification of anti-tumour promoting and antioxidant compounds from *coleus tuberosus*, benth (ubi kemili). Thesis : Faculty of Food Science and Biotechnology;2002.



- (6) Ardyanto TD.. MSG dan Kesehatan : Sejarah, Efek dan Kontroversinya. INOVASI Vol.1/XVI. Pathology Department, Tottori University School of Medicine Japan;2004
- (7) Vinodini NA, Nayanatara AK, Damodara G. KM, Ahamed B, Ramaswamy C, Shabarinath; Bhat MR. Effect of monosodium glutamate-induced oxidative damage on rat testis. *Journal of Chinese Clinical Medicine* 2008;3(7).
- (8) Pavlovic V dan Sarac M. The role of ascorbic acid and monosodium glutamatein thymocyte apoptosis. *Topical Review Bratisl Lek Listy* 2010; 111(6).
- (9) Arief S.. Radikal Bebas. Surabaya: Bagian/SMF Ilmu Kesehatan Anak FK Unair/RSU Dr. Soetomo;2003
- (10)Bandyopadhyay U, Das D, Banerjee, R. K. 1999. Reactive oxygen species: Oxidative A damage and pathogenesis. Calcutta: Indian Institute of Chemical Biology.
- (11)Dillner, J. 2000. Smoking, diet, pregnancy and oral contraceptive use as risk factors for cervical intra-epithelial neoplasia in relation to human papillomavirus infection. *Cancer Research Campaign*.
- (12)Harahap, Utami Fahraini. Pengetahuan dan Sikap Siswa SMA Negeri dan Swasta Tentang Penggunaan MSG (Monosodium Glutamat) pada Makanan Terhadap Kesehatan di Kota Medan Tahun 2010. Skripsi. Universitas Sumatra Utara; 2010.
- (13)Mohamed ME, Eldin NMN, Darwish AE. The Possible Cytoprotective Affect of Vitamins C & E And L-Carnitine on Monosodium Glutamate Induced Oxidative Stress in the Rat. *Bulletin Alexandria Fac. Med* 2008;44(1):207-216.
- (14)Nafrialdi; Ganiswara S. 2003. Antikanker, Farmakologi dan Terapi. Edisi ke-4. Jakarta: Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, hal. 687-701.
- (15)Natural Health Information Centre. 2011. Monosodium Glutamate (MSG). <http://www.natural-health-information-centre.com/monosodium-glutamate.html> . Diakses 7 September 2011.
- (16)Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn EM. Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th Ed. Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association;2009.
- (17)Rusmana, D. Aspek Onkologi Human Papillomavirus. Bandung: Universitas Kristen Maranatha; 2009.

- (18) Tjay, T. H. & K. Rahardja. Obat-Obat Penting, Khasiat, Penggunaan dan Efek-Efek Sampingnya. Jakarta: Elex Media Komputindo; 2007.
- (19) Sharma A, Rajappa M, Satya A, Sharma, M. Oxidant/anti-oxidant dynamics in patients with advanced cervical cancer: correlation with treatment response. *Mol Cell Biochem* 2010; 341:65-72.
- (20) Sudarmiati. Pengaruh Kualitas Layanan terhadap Perilaku Pembelian Melalui Image Konsumen. Laporan Penelitian Mandiri; 2009.
- (21) Wardhani, D. Kanker Mulut Rahim. <http://id.istanto.net/2010/01/02/kanker-mulut-rahim/>. Diakses pada 7 November 2010.



Abstract :

*Isoflavones found in nuts, especially soybean (*Glycine max L.*). Soybeans can be processed into tofu. Tofu production's process earned a liquid waste of by-product, known as whey. In this study, liquid waste plant which is extracted out isoflavonnya levels will be determined and prepared as capsules phytoestrogens*

*Wastewater is filtered using gauze and passed in column chromatography. Then washed with distilled water and eluted with ethanol and isoflavonoid extract obtained. The isolated and purified form, such as caramel brown viscous extract which provides stain parallel to the comparison of pure compound daidzein. The results provide UV absorption spectroscopy at 370.4 nm λ_{maks} . For the manufacture of capsules, capsule filler in phytoestrogens used *saccharum lactis* and yam starch.*

Key words : biji kedelai (*Glycine max L.*), isoflavonoid, limbah cair tahu

Abstrak :

Isoflavon terdapat pada kacang-kacangan, terutama kedelai (*Glycine max L.*). Kedelai dapat diolah menjadi tahu. Proses pengolahan tahu menghasilkan produk sampingan berupa limbah cair yang dikenal sebagai whey. Pada penelitian ini, limbah cair pabrik tahu yang diekstraksi akan ditentukan kadar isoflavonnya dan dibuat sebagai kapsul fitoestrogen.

Limbah cair disaring menggunakan kain kasa dan dilewatkan dalam kromatografi kolom. Kemudian dicuci dengan air suling dan dielusi dengan etanol dan didapatkan ekstrak isoflavonoid. Hasil isolasi dan pemurnian berupa ekstrak kental kecoklatan seperti karamel yang memberikan noda sejajar dengan pembanding senyawa murni daidzein. Hasil spektroskopi UV memberikan serapan pada λ_{maks} 370.4 nm. Untuk pembuatan kapsul, pengisi dalam kapsul fitoestrogen digunakan *saccharum lactis* dan pati bengkuang.

Kata Kunci : biji kedelai (*Glycine max L.*), isoflavonoid, limbah cair tahu

PENDAHULUAN

Latar Belakang

Fitoestrogen, strogen alami yang terdapat dalam tumbuhan, berfungsi sebagai pengganti hormon estrogen karena memiliki kemiripan struktur dengan estrogen. Senyawa metabolit sekunder yang termasuk sebagai fitoestrogen ini yaitu isoflavonoid. Isoflavonoid yang memiliki struktur umum $C_6C_3C_6$ ini memiliki aktivitas estrogenik(Liu, 2004).

Menurut Liu(2004), mengkonsumsi isoflavon dapat memberi banyak manfaat terhadap kesehatan seperti menurunkan kadar kolesterol, mencegah osteoporosis, mencegah kanker prostat dan kanker payudara serta mengurangi gejala menopause. Burger (2003) mengatakan bahwa pada wanita menopause, gejala seperti *hot flashes* atau proses degeneratif seperti osteoporosis mendorong wanita untuk melakukan terapi hormonal.

Terapi hormonal yang biasa digunakan untuk mengatasi gejala-gejala menopause adalah obat sintesis estradiol yang harganya mahal. Selain itu, berdasarkan penelitian diketahui bahwa obat estradiol ini banyak menimbulkan efek samping diantaranya merangsang proliferasi kelenjar susu oleh suatu mekanisme yang melibatkan ER- α (Tekmal, *et al*, 2005), ini telah dikaitkan dengan peningkatan risiko perkembangan kanker karena kerusakan DNA yang mungkin terjadi selama replikasi(Krebs, *et al*, 2004). Karena adanya efek samping yang

ditimbulkan, maka estradiol yang digunakan sebagai terapi hormonal dapat digantikan dengan penggunaan fitoestrogen yang lebih aman(Rimoldi, *et al*, 2007)

Fitoestrogen yang dapat menggantikan estradiol sebagai terapi hormonal, hanya terdapat pada sedikit famili tumbuhan(Liu, 2004). Kandungan Isoflavon terdapat dengan kadar tinggi pada kedelai (*Glycine max L.*), biasanya dengan kisaran 1-4 mg/g bobot kering. Tiga jenis senyawa utama isoflavon pada kedelai ini yaitu daidzein, genistein dan glycitein(Liu, 2004), merupakan glikosida terkonjugasi(Coward, *et al*, 1983; Farmakalidas dan Murphy, 1984; Wang *et al*, 1990).

Dalam pemanfaatannya, kedelai ini dapat diolah menjadi tahu. Dan pada proses pembuatannya akan menghasilkan limbah cair berupa air asam cuka. Setelah bubur kedelai dicampur dengan asam cuka, di atas gumpalan tahu ini terdapat cairan yang rasanya asam dikenal dengan whey(Koswara, 1992). Ternyata, whey ini masih mengandung isoflavon dengan kadar tinggi(Liu, 2004), dimana dari 90 liter whey didapatkan daidzein (70 mg) berupa amorf berwarna coklat dan genistein (32 mg) berupa amorf berwarna kuning kecoklatan(Emma, 1994). Adanya isoflavon yang terdapat dalam limbah cair tahu, maka dapat dimanfaatkan sebagai salah satu sumber fitoestrogen. Selain tidak memerlukan biaya untuk mendapatkannya, pemanfaatan limbah cair tahu ini dapat mengurangi pencemaran lingkungan. Nurhasan dan Pramudianto



(1987) melaporkan bahwa, limbah cair pabrik tahu yang disebut whey mengandung berbagai macam senyawa organik dan segera terurai di lingkungan berair(EMDI, 1994). Oleh karena itu, jika limbah cair pabrik tahu ini tidak diolah dengan baik, maka sisa penguraian bahan organik akan menimbulkan bau yang tidak sedap dan dapat mengganggu ekosistem dalam air serta mengakibatkan perubahan tata guna lahan(Damayanti *et al.* 2004). Di Indonesia terdapat banyak pabrik tahu, kurang lebih berjumlah 10.000(Shurtleff, *et al.* 1979). Akibatnya, jumlah limbah cair yang dihasilkan seluruh pabrik tahu di Indonesia adalah sekitar 16,8 juta liter dalam periode satu tahun(Lo, *et al.* 2009). Besarnya jumlah limbah cair pabrik tahu menunjukkan peluang yang besar untuk memanfaatkan limbah cair pabrik tahu ini sebagai sumber isoflavon. Dengan demikian, kami membuat sediaan isoflavonoid dari limbah cair pabrik tahu, dalam bentuk kapsul sebagai terapi hormonal.

TUJUAN

Penelitian ini bertujuan untuk mengestraksi Isoflavonoid dari limbah cair pabrik tahu, menentukan kadar isoflavonoid yang terdapat dalam ekstrak kental, dan memanfaatkan ekstrak isoflavonoid dari limbah cair pabrik tahu menjadi kapsul fitoestrogen.

BAHAN DAN METODA

Bahan

Bahan penelitian yang digunakan selama proses pembuatan produk adalah limbah cair pabrik tahu segar di Taratak Paneh Kecamatan Kuranji Padang 25156 Sumatera Barat Indonesia. Sedangkan bahan kimia : resin amberlit XAD₄, H₂O₂ 3% (teknis), air suling, etanol, senyawa murni daidzein, BAA (butanol-asam asetat-air), plat KLT silica gel GF₂₅₄, kuersetin, pati bengkung, saccharum lactis, kapsul.

Peralatan

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah kromatografi kolom amberlit XAD₄, erlenmeyer, beker glass, gelas ukur, spatel, pipet tetes, chamber, penotol, lampu UV 256 nm, spektrofotometri UV-Viis, lumping, stumfer, timbangan digital, gerican, papan kapsul.

Metode

Metode Ekstraksi.

Limbah cair sebanyak 30L disaring dengan kasa. Lewatkan dalam kromatografi kolom resin amberlit XAD₄. Cuci dengan 10L air suling, setelah itu dielusi dengan 2.5L etanol. Didapatkan ekstrak isoflavonoid sebanyak 1.78L. Ekstrak isoflavonoid diuapkan *in vacuo* sampai didapatkan ekstrak kental. Dari 17.8L ekstrak isoflavonoid diperoleh ekstrak kental sebanyak 6.9 gram.

Karakterisasi ekstrak isoflavonoid

Pemeriksaan Organoleptis Ekstrak isoflavonoid dengan karakteristik warna, bentuk, rasa, dan bau. Pemeriksaan dengan Kromatografi Lapis Tipis (KLT). Pemeriksaan ini dilakukan dengan plat KLT silica gel GF₂₅₄ dengan fase gerak BAA (Butanol-Asam asetat-Air) dengan pembanding senyawa murni Daidzein. Pemeriksaan Fisikokimia dengan metode spektrofotometri UV-Vis.

Pembuatan Kurva Baku Kuersetin

Kurva baku di buat dengan konsentrasi 10^{-3} mg/ml, $2,5 \cdot 10^{-3}$ mg/ml, $5 \cdot 10^{-3}$ mg/ml, $7,5 \cdot 10^{-3}$ mg/ml, 8 mg/ml. Konsentrasi ini didapat dari konsentrasi kuersetin 0,1 mg/ml. Konsentrasi sampel yang digunakan yaitu 0,4 mg/ml.

Pembuatan Kapsul. Penimbangan bahan dengan masing-masing berat 5 g ekstrak isoflavonoid, 30 g sacharum lactis dan 30 g pati benguang. Di gerus di dalam lumpang dengan stumfer, dan dimasukkan ke dalam cangkang kapsul dengan metoda papan kapsul.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Dari 30L limbah cair pabrik tahu disaring menggunakan kain kasa bertujuan untuk menghilangkan pengotor. Kemudian resin amberlit pada kromatografi kolom dicuci menggunakan H₂O₂ 3% untuk membersihkan resin dari pengotor. Tahapan selanjutnya yaitu ekstraksi yang merupakan metoda yang biasa digunakan untuk mengisolasi konstituen kimia tertentu dengan menggunakan pelarut, sehingga komponen kimia yang diinginkan tertarik keluar bersama pelarut. Metoda ekstraksi yang digunakan adalah

kromatografi kolom. Sampel dilewatkan pada kromatografi kolom agar diadsorbsi oleh resin yang merupakan fase diam. Fase gerak yang digunakan pada kromatografi kolom ini adalah etanol, karena etanol dapat mengikat senyawa isoflavonoid yang ada pada sampel dan aman digunakan pada sampel yang akan dibuat sebagai sediaan yang dikonsumsi. Hasil dari kromatografi kolom ini adalah ekstrak isoflavonoid sebanyak 1.78L dan berwarna kuning, dapat dilihat pada gambar 1.



Gambar 1: Ekstrak isoflavonoid

Ekstrak isoflavonoid dipekatkan menggunakan rotary evaporator. Rotary evaporator ini bekerja dengan cara menguapkan pelarut dengan suhu dan tekanan tertentu sehingga didapatkan ekstrak kental isoflavon sebanyak 6.9 gram. Pemeriksaan organoleptis ekstrak isoflavon yang didapatkan berwarna coklat seperti caramel, rasa pahit, dan berbau khas.

Kemudian dilakukan uji KLT pada ekstrak kental isoflavon menggunakan eluen BAA (Butanol-asam asetat-air) dengan



perbandingan 4:1:5 dan pembanding senyawa murni daidzein. Identifikasi noda pada kromatogram dilakukan dengan cara uji warna memakai sinar UV-254 nm yang telah disemprot dengan larutan sitroborat. Hasil KLT dengan eluen etanol, memperlihatkan noda yang sejajar antara sampel dengan senyawa murni daidzein dapat dilihat pada gambar 2.

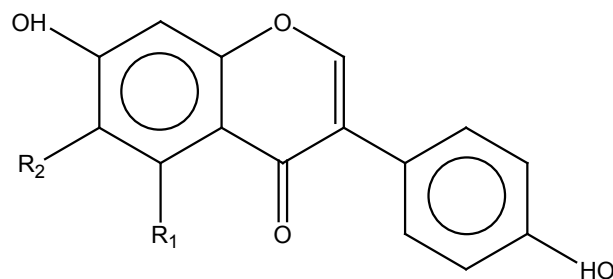


(a)



(b)

Gambar 2: (a).Plat KLT dalam chamber
(b). Hasil uji KLT



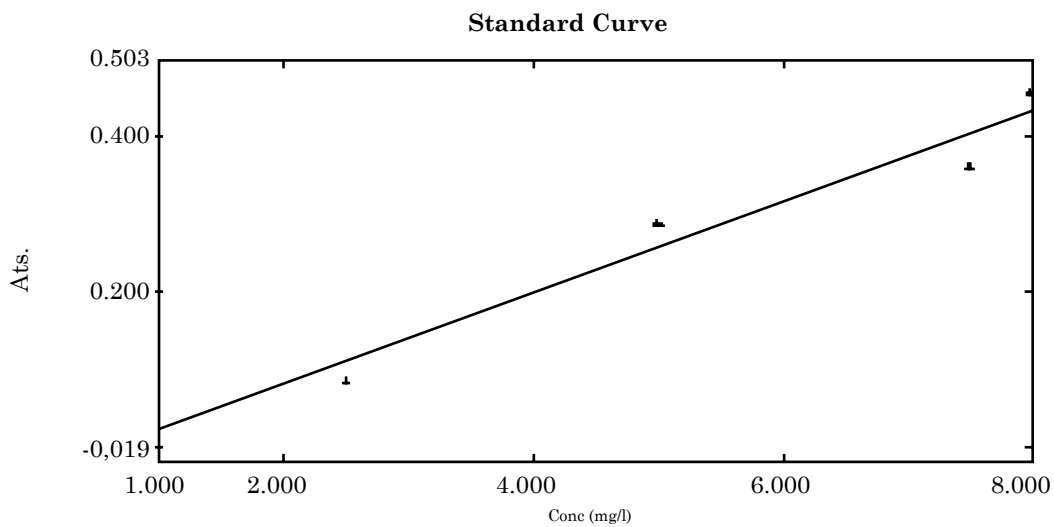
Gambar 3: Struktur Kimia Isoflavon Aglikon

Berdasarkan hasil tersebut, dapat dipastikan bahwa pada limbah cair pabrik tahu terdapat senyawa isoflavonoid terutama daidzein. Dimana daidzein merupakan senyawa isoflavon yang memiliki aktivitas estrogenik yang lebih tinggi dibandingkan dengan senyawa isoflavon lainnya.

Tahap selanjutnya dilakukan analisa fisikokimia menggunakan spektrofotometri UV-Vis. Pembuatan kurva kalibrasi dengan pembakuan konsentrasi kuersetin dari larutan induk 0,1 mg/ml antara lain: 10^{-3} mg/ml, $2,5 \cdot 10^{-3}$ mg/ml, $5 \cdot 10^{-3}$ mg/ml, $7,5 \cdot 10^{-3}$ mg/ml, 8 mg/ml.

Sehingga di dapat absorban dan persamaan regresi pada data berikut:

R1	R2	Komponen
H	H	Diadzein
OH	H	Genistein
H	OCH ₃	Glisitein
H	OH	Faktor II



$y = 0.05483x - 0.03352$
 Correlation Coefficient $r^2 = 0.90964$

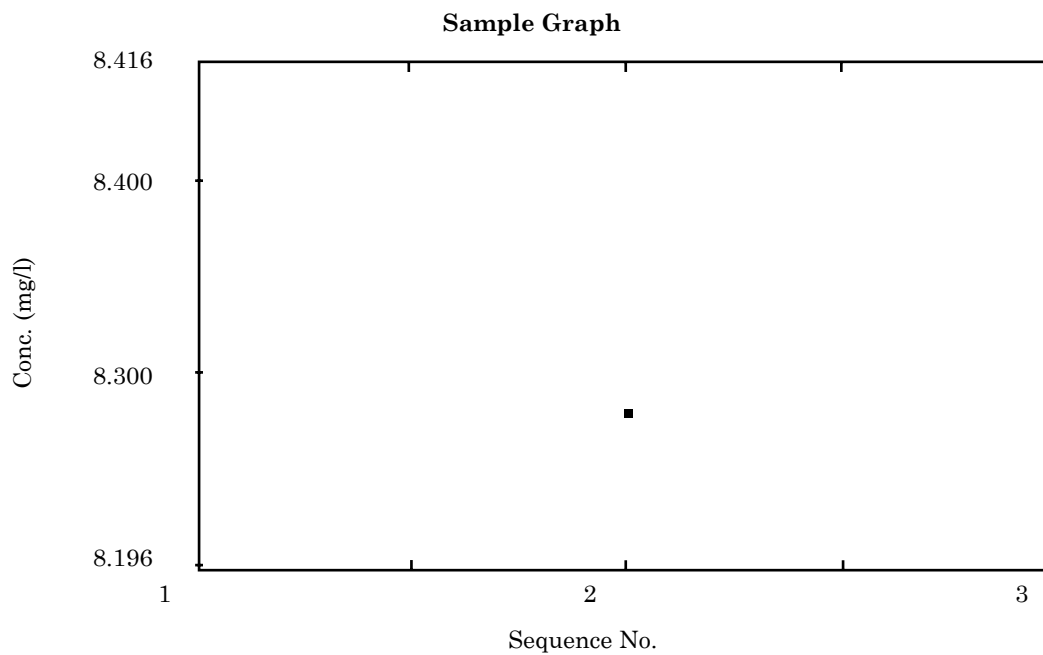
Standard Table

	Sample ID	Type	Ex	Conc	WL370.4	WgtFactor	Comments
1	1	Standard		1.000	0.033	1.000	
2	2	Standard		2.500	0.063	1.000	
3	3	Standard		5.000	0.290	1.000	
4	4	Standard		7.500	0.364	1.000	
5	5	Standard		8.000	0.459	1.000	
6							

Gambar 4: Grafik Absorbansi Isoflavon, 2011, Dewi, Ardilla Kemala; Jefri Efranda; Sri Wahyuni; dan Vanji Ikhsan Azis

Persamaan regresi yang di dapatkan $Y = 0,05843X - 0,03352$, dari persamaan ini didapatkan kadar isoflavonoid dengan kuersetin (panjang gelombang maksimum adalah 370,4 nm) sebagai pembanding yaitu 8,3 mg/L, sehingga persentasi kemurnian kadar yaitu 2,07 % dari kadar total sampel 400 mg/L. Absorban rata-rata sampel yang didapatkan adalah 0,45Å.





Sample Table

	Sample ID	Type	Ex	Conc	WL370.4	Comments
1	1	Unknown		8.218	0.447	
2	2	Unknown		8.278	0.450	
3	3	Unknown		8.439	0.460	

Gambar 5: Kurva ekstrak isoflavonoid antara konsentrasi (mg/L) dengan Absorban, 2011, Dewi, Ardilla Kemala; Jefri Efranda; Sri Wahyuni; dan Vanji Ikhsan Azis

Pembuatan Kapsul.

Dilakukan penggerusan 30 g saccharum lactis pada lumpang panas, ditambahkan 5 g ekstrak kental isoflavon, dan digerus homogen. Setelah itu, ditambahkan pati benguang sebanyak 30 g dan digerus homogen. Sehingga didapatkan 200 kapsul dengan dosis 25 mg ekstrak isoflavon per kapsul.

KESIMPULAN

Limbah cair pabrik tahu diisolasi sehingga didapatkan ekstrak isoflavon. Ekstrak isoflavon ini dimanfaatkan dalam pembuatan kapsul fitoestrogen yang bermanfaat bagi wanita menopause.

DAFTAR PUSTAKA

- Burger H. 2003. Hormone replacement therapy in the post-Women's Health Initiative era. Report a a meeting held in Funchal, Madeira, February 24–25, 2003. *Climacteric* 6(suppl 1):11–36
- Damayanti, A. et al. 2004. Analisis Resiko Lingkungan dari Pengolahan Limbah Pabrik Tahu dengan Kayu Apu. Semarang. ITS
- Koswara S. 1992. Teknologi Pengolahan Kedelai. Penerbit Pustaka Sinar Harapan, Jakarta
- Krebs EE, Ensrud KE, MacDonald R, Wilt TJ. 2004. Phytoestrogens for treatment of menopausal symptoms: a systematic review. *Obstet Gynecol* 104(4):824–836
- Lo,D. *et al.* 2009. Prospek Pemanfaatan Limbah Cair Tahu dan Limbah Padat Tapioka dalam Pembuatan Plastik Biodegradabel Ramah Lingkungan. Bogor : IPB
- Liu, KeShun. 2004. Soybeans as Functional Foods and Ingredients. Columbia: Universitas Missouri. hal. 63-79
- Nurhasan dan B. Pramudyanto. 1987. Pengolahan Air Buangan Industri Tahu. Yayasan Bina Lestari dan WALHI, Semarang. 37 p.
- Rimoldi, G., et al. 2007. Effects of Chronic Genistein Treatment in Mammary Gland, Uterus, and Vagina. *Jurnal, Jerman, universitas Georg-August*
- Tekmal RR, Liu YG, Nair HB, Jones J, Perla RP, Lubahn DB, et al. 2005. Estrogen receptor alpha is required for mammary development and the induction of mammary hyperplasia and epigenetic alterations in the aromatase transgenic mice. *J Steroid Biochem Mol Biol* 95(1–5):9–15
- Yanti, E. 1994. Isolasi Isoflavonoid dari Limbah Cair Pabrik Tahu. Skripsi tidak diterbitkan. Padang. Universitas Andalas



Pastiles Daun Salam (*Eugenia Polyantha Wight*) “Permen Penurun Gula Darah”

Siti Aulia Musyrifah*, Bekti Utaminingsih, Fauzia Nur Laili

Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

Abstrak :

Badan kesehatan dunia (WHO) memperkirakan jumlah penderita diabetes di Indonesia akan terus meningkat. Hal ini disebabkan oleh pola hidup yang tidak sehat sehingga menyebabkan berbagai penyakit metabolik, seperti Diabetes Melitus. Oleh karena itu, diperlukan obat maupun sediaan yang berkhasiat sebagai antidiabetes. Penelitian terdahulu menyebutkan bahwa ekstrak air daun salam (*Eugenia polyantha Wight*) 5,5g/kgBB mampu menurunkan kadar gula darah sebesar 27,60% pada tikus yang diinduksi Diabetes Melitus Tipe II. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas daun salam dalam menurunkan glukosa darah tikus DM serta untuk mengetahui kombinasi bahan yang efektif menurunkan kadar glukosa darah tikus.

Pastiles daun salam diformulasi dengan bahan tambahan ekstrak air daun salam, glychirrhizae radix, serbuk stevia, peppermint oil, dan gelatin. Sediaan selanjutnya diuji aktivitasnya dalam menurunkan kadar glukosa darah tikus (*Rattus nivergicus*) jantan galur Wistar dengan pereaksi GOD-PAP. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pastiles daun salam (*Eugenia polyantha Wight*) dapat menurunkan kadar glukosa darah tikus putih (*Ratus norvegicus*) jantan galur Wistar dengan kombinasi formula pastiles yang paling baik adalah 250 mg ekstrak daun salam, 250 mg glychirrhizae radix, 100 mg serbuk stevia, peppermint oil, dan gelatin secukupnya.

Kata kunci : Pastiles, Daun Salam, *Eugenia polyantha Wight*, Gula Darah

PENDAHULUAN

Mobilitas yang cepat berdampak pada perubahan gaya hidup. Hal tersebut seringkali memunculkan gaya hidup yang tidak sehat. Gaya hidup yang tidak sehat ini meliputi kebiasaan menyantap makanan yang kurang sehat yaitu seperti makan makanan yang kurang berserat, tinggi kalori, gizi tidak seimbang, atau terlalu banyak mengandung gula. Hal ini sangat berpengaruh pada kesehatan individu.

Mengonsumsi makanan yang mengandung banyak gula secara tidak seimbang, kurang sayur dan buah serta kurang berolah raga dapat menjadi faktor meningkatnya kadar glukosa darah ⁽¹⁾. Kelebihan glukosa tersebut dikeluarkan melalui ginjal bersama cairan tubuh seperti urin. Kurangnya hormon insulin mengakibatkan glukosa tidak diubah menjadi tenaga atau energi dan terakumulasi di dalam darah. Sementara itu, kadar glukosa yang melebihi normal akan mengakibatkan ginjal tidak mampu menyaring semua darah sehingga urin mengandung glukosa. Adanya gula dalam urin yang disebabkan gangguan pankreas sebagai organ penghasil insulin menyebabkan diabetes mellitus disebut dengan penyakit kencing manis⁽²⁾.

Menurut Federasi Diabetes Internasional, pada tahun 2003 dari sekitar 6 miliar penduduk dunia yang menderita diabetes mencapai sekitar 197 juta jiwa, dengan angka kematian sekitar 3,2 juta orang. Di Indonesia, badan kesehatan dunia

WHO memperkirakan jumlah diabetes yang pada tahun 2000 berjumlah 8,4 juta jiwa akan menjafi 21,3 juta jiwa pada tahun 2030⁽³⁾. Menurut PERKENI (Perkumpulan Endokrinologi Indonesia), Diabetes Mellitus (DM) berpengaruh terhadap kualitas sumber daya manusia dan meningkatnya biaya kesehatan⁽⁴⁾. Semua pihak baik pemerintah maupun masyarakat harus terlibat dalam usaha penanggulangan DM dalam upaya pencegahan⁽⁵⁾.

Indonesia kaya akan tanaman yang berkhasiat sebagai obat yang telah digunakan secara tradisional dan turun-temurun. Salah satu tanaman yang dipercaya dapat menurunkan kadar glukosa darah adalah daun salam (*Eugenia polyantha Wight*). Hasil penelitian terdahulu menunjukkan bahwa daun salam terbukti dapat menurunkan kadar glukosa darah pada penderita Diabetes Tidak Tergantung Insulin (DMTTI) atau Diabetes Tipe II⁽⁶⁾.

Sebagian besar pengobatan dengan daun salam masih bersifat tradisional, belum tersedia sediaan yang praktis untuk dikonsumsi. Penggunaan secara tradisional biasanya menimbulkan masalah *voluminous* dan penyiapannya rumit. Oleh karena itu, perlu dibuat sediaan yang praktis dan mudah dikonsumsi. Penggunaan suatu bentuk sediaan dapat meningkatkan minat masyarakat untuk mengonsumsi serta akseptabilitas dari bahan obat tersebut. Salah satu bentuk sediaan yang dapat dikembangkan dan dirasa pas untuk pengobatan diabetes adalah pastiles.



Pastiles merupakan salah satu bentuk sediaan yang keras terbuat dari campuran gliserin dan gelatin dan dapat ditambahkan pewarna dan perasa ke dalamnya. Pastiles dapat meleleh dengan pemanasan atau penambahan bahan lain. Lelehan basis dituang ke dalam cetakan dan dibiarkan hingga terbentuk. Ada beberapa macam cetakan pastiles, contohnya cetakan berbentuk lingkaran kecil dan tipis. Kemudian cetakan diolesi dengan minyak dan diisi lelehan massa hingga penuh. Untuk mencegah adhesi, pastiles dapat dilapisi dengan gula pasir atau gula halus sebelum dikemas dalam wadah⁽⁷⁾. Selama ini kesan yang timbul untuk sebuah permen adalah manis dan meningkatkan faktor risiko DM. Pastiles daun salam merupakan salah satu terobosan baru dalam dunia kesehatan, karena justru dapat menurunkan kadar gula darah. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas daun salam (*Eugenia polyantha Wight*) dalam menurunkan glukosa darah tikus DM serta untuk mengetahui kombinasi bahan yang efektif menurunkan kadar glukosa darah tikus.

METODE

Bahan

Simplisia yang digunakan dalam penelitian ini adalah daun salam (*Eugenia polyantha Wight*) yang diambil dari kebun warga desa Pundong, Bantul, DIY. Hewan uji yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur wistar yang berumur 2-3 bulan dengan

berat badan 150-200 gram, diperoleh dari Laboratorium Farmakologi dan Toksikologi, Fakultas Farmasi UGM Yogyakarta.

Bahan lain yang digunakan adalah tolbutamid (PT. Kimia Farma) sebagai senyawa pembanding, GOD-PAP merkotst (E. Merck) sebagai pereaksi pada pengukuran kadar yang terdiri dari deproteinasi larutan asam trikloroasetat 300 mmol/L; larutan pereaksi dengan komposisi 0,1 mol/L fosfat dan 0,005/L tribufer pH 8, kU/L GOD, 1,4 KU/L POP, 0,25 mmol/L dimetilamino fenason, 0,3 mmol/L 2,4 diklorofenol; serta larutan baku glukosa 9,09 mg/dL = 0,505 mmol/L, heparin injeksi (LEO) sebagai anti koagulan saat pengambilan darah, d-glukosa monohidrat (E.Merck, Darmstadt, Germany) yang dipakai untuk membuat tikus dalam kondisi hiperglikemik dengan pemberian secara per oral dalam bentuk larutan, dan akuades (Bratachem).

Determinasi Tanaman

Determinasi tanaman dilakukan di laboratorium Farmakognosi Bagian Biologi Farmasi Unit II lantai 3 Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada. Determinasi tanaman dilakukan dengan cara membandingkan simplisia uji dengan pustaka Flora of Java⁽⁸⁾.

Pembuatan Ekstrak Daun Salam (*Eugenia polyantha Wight*)

Ekstrak daun salam dibuat dengan cara menimbang 50 gram daun salam yang telah diserbuk. Serbuk dimasukkan ke dalam panci

infus, selanjutnya ditambahkan akuades sebanyak 200 mL. Panci infus dipanaskan di atas penangas air, ditunggu beberapa saat sampai akuades tersisa setengah bagian, kemudian disaring dengan kain flanel, dan dimasukkan ke dalam labu evaporator. Residu daun salam ditambah lagi dengan 200 mL akuades, kemudian dipanaskan di atas penangas air, dan ditunggu sampai tersisa setengah bagian. Selanjutnya dilakukan penyaring menggunakan kain flanel. Filtrat dikumpulkan dalam labu evaporator. Ekstraksi dinyatakan selesai jika filtrat yang diperoleh hampir tidak berwarna. Filtrat yang dikumpulkan kemudian diuapkan dalam rotavapor, tekanan lebih kurang 1 atmosfer dengan pendingin. Suhu waterbath diatur lebih kurang 60°C dengan kecepatan rotasi konstan. Selanjutnya ekstrak daun salam yang telah diuapkan ditimbang beratnya⁽⁶⁾. Dari ekstrak kental yang diperoleh dihitung rendemennya menggunakan persamaan :

$$\text{randemen} = \frac{\text{berat ekstrak kental}}{\text{serbuk kering}} \times 100\%$$

Formulasi Sediaan Pastiles Daun Salam (Eugenia polyantha Wight)

Masing-masing bahan ditimbang sesuai dengan formula (Tabel 1). Formula optimal dibuat dengan cara menggerus 250 mg ekstrak daun salam, kemudian ditambahkan dengan serbuk stevia sebanyak 100 mg dan diaduk hingga rata. Glychirrizhae radix ditambahkan sedikit demi sedikit hingga semua tercampur. Larutan gliserin diteteskan

sedikit demi sedikit hingga terbentuk massa yang bisa dikempa. Pepermint oil diteteskan sedikit untuk memberi rasa dan aroma mint. Selanjutnya pastiles dipotong dan dicetak dengan *piller plank*.

Uji Kadar Glukosa Darah Tikus dan Aktivitas Antidiabetes Ekstrak

Uji kadar glukosa darah dilakukan dengan membagi tikus menjadi 4 kelompok perlakuan, yaitu:

- Kelompok I : kontrol normal (diberi CMC-Na 0,5% 2,5 mL secara p.o),
- Kelompok II : perlakuan dengan obat diabetes Glibenklamid 1,89 mg/kgBB secara p.o dilanjutkan dengan glukosa 2,2 g/kgBB secara p.o 1 jam kemudian,
- Kelompok III : perlakuan dengan pastiles daun salam 1,36 mg/kgBB secara p.o dilanjutkan dengan glukosa 2,2 g/kgBB secara p.o 1 jam kemudian,
- Kelompok IV : kontrol diabetes (diberi CMC-Na 0,5% 2,5 mL secara p.o dilanjutkan dengan pemberian glukosa 2,2 g/kgBB secara p.o).

Selanjutnya dilakukan pengambilan sampel darah pada menit ke-0, 60, 120, dan 180 sebanyak kurang lebih 0,5 mL (6-10 tetes). Kemudian sampel darah disentrifugasi dengan kecepatan 2500 rpm selama 10 menit. Diambil 10 µL serum dengan mikropipet ukuran 10 µL dan dimasukkan ke dalam ependorf baru. Selanjutnya ditambahkan



1000 µL reagen GOD PAP dan diinkubasi pada suhu 37°C selama 10 menit, lalu dihitung absorbansi dengan spektrofotometer pada λ 500 nm. Konsentrasi masing-masing sampel dihitung, dibuat kurva AUC, dan dihitung luas AUC serta nilai % DH-nya.

Kadar glukosa darah (mg/dL) dihitung menggunakan rumus :

$$C = \frac{\sum Ab}{As} \times 100\%$$

Keterangan :

C = kadar glukosa darah (mg/dL)

As = absorbansi sampel

Ab = absorbansi larutan baku

Selanjutnya dihitung nilai AUC 0-180 (area under curve, luas daerah di bawah kurva dari t=0 sampai dengan t=180) dengan metode trapezoid tiap kelompok tikus. Sedangkan persentase Daya Hipoglikemik (%DH) ekstrak daun salam dihitung dengan rumus :

$$\% DH = \frac{AUC \text{ kontrol diabetes} - AC \text{ ekstrak}}{AUC \text{ kontrol diabetes}} \times 100\%$$

HASIL

Ekstraksi Daun Salam (Eugenia polyantha Wight)

Pada penelitian ini digunakan ekstrak air. Pelarut yang dipilih adalah air (akuades) karena selain aman digunakan, hasil penelitian terdahulu melaporkan tentang pengaruh fraksi alkohol dan fraksi daun salam terhadap kadar glukosa darah tikus (*Rattus nivergicus*) hiperglikemik⁽⁹⁾. Dari hasil penyarian didapatkan ekstrak kental berwarna kecoklatan dengan rendemen

8,067% (24,2 gram). Ekstrak daun salam berasa sedikit kelat karena adanya kandungan tanin.

Formulasi Pastiles Daun Salam (Eugenia polyantha Wight)

Pada formulasi pastiles digunakan bahan-bahan yang sesedikit mungkin mengandung kalori. Hal ini didasarkan bahwa pastiles akan dikonsumsi oleh penderita diabetes melitus yang sangat efektif terhadap perubahan kalori. Setiap formula pastiles mengandung dosis 250 mg ekstrak daun salam (*Eugenia polyantha Wight*). Sebagai pemanis digunakan serbuk steviosida dari *Stevia rebaudiana* Bertonii. Steviosida yang menyusun 6-18% bagian daun diketahui memiliki kemanisan 100 kali dibanding larutan gula 10%(10). Penelitian lain melaporkan bahwa produk dari *Stevia rebaudiana* Bertonii dapat digunakan sebagai makanan berkalori rendah bagi penderita diabetes⁽¹¹⁾. Fakta tersebut menjadi dasar bahwa serbuk steviosida cocok digunakan sebagai pemanis dalam sediaan pastiles daun salam ini.

Pada formula digunakan *glyzirhizae radix* sebagai bahan pengisi. *Glyzirhizae radix* diketahui mengandung *glychirrizin* (garam natrium dari asam *glychirrizat*), lemak, protein, gula (29%), resin, dan *asparagin*⁽¹²⁾. *Glychirrizhae radis* memiliki khasiat dapat melegakan tenggorokan sehingga dalam pengkonsumsian pastiles tidak menyebabkan masalah penggunaan (rasa). Hal ini sangat menguntungkan dalam formulasi pastiles. Sebagai bahan pengikat digunakan gelatin.

Gelatin dipilih karena tidak toksik dan tidak mengiritasi mulut maupun tenggorokan⁽¹³⁾. Sedangkan sebagai perasa dalam formula ini digunakan peppermint oil untuk menutupi rasa tidak enak dari ekstrak serta untuk memberikan rasa dingin dan segar dalam sediaan pastiles. Komposisi sediaan pastiles yang dibuat dapat dilihat pada tabel 1.

dari takaran awal. Akan tetapi, pastiles yang dihasilkan masih rapuh, sehingga pada formula 4 jumlah bahan pengisi dikurangi hingga setengah bagian. Pada formula 4 juga ditambahkan succus liquiritae untuk menambah daya ikat pastiles. Pada pembuatan formula 4 juga timbul masalah karena pastiles justru tidak bisa dibentuk menjadi massa

Tabel 1. Komposisi Sediaan Pastiles Daun Salam

Bahan	Komposisi					
	F1	F2	F3	F4	F5	F6
Ekstrak daun salam	250 mg	250 mg	250 mg	250 mg	250 mg	250 mg
Serbuk stevia	500 mg	200 mg	125 mg	100 mg	100 mg	100 mg
Glychirrizhae radix	-	750 mg	250 mg	125 mg	-	250 mg
Succus liquiritae	-	-	-	125 mg	-	-
CMC	-	-	-	-	250 mg	-
Gelatin 5%	q.s	q.s	q.s	q.s	q.s	q.s
Peppermint oil	q.s	q.s	q.s	q.s	q.s	q.s

Pada formula 1 serbuk stevia yang digunakan terlalu banyak. Hal ini mengakibatkan pastiles yang dibuat terlalu manis sehingga memberikan rasa pahit diakhir. Pada formula 2 jumlah serbuk stevia dikurangi hingga 40% dari takaran semula. Untuk mengganti bagian stevia yang berkurang digunakan bahan pengisi glychirrizhae radix. Namun hal ini juga menimbulkan masalah, karena pastiles yang terbentuk sangat rapuh akibat bahan pengisi yang terlalu banyak. Oleh karena itu, pada formula 3 komposisi serbuk stevia dikurangi lagi hingga 67,5% dari formula sebelumnya. Bergitu pula dengan glychirrizhae radix yang juga dikurangi sebanyak sepertiga bagian

pastiles yang baik akibat kelengketan yang berlebih. Hal tersebut coba diatasi dengan penambahan CMC untuk meningkatkan kekerasan pastiles (formula 5). Akan tetapi, hasil yang didapat juga kurang baik karena permukaan pastiles tidak rata akibat daya mengembang dari CMC. Pada formula 6, formula diperbaiki dengan mengurangi jumlah serbuk stevia hingga menjadi 100 mg per pastiles dengan penambahan bahan pengisi glychirrizhae radix dan bahan pengikat larutan gelatin. Formula 6 memberikan hasil terbaik dibandingkan formula lainnya, karena pastiles yang terbentuk tidak rapuh, sedikit lunak, kenyal namun kering, serta berasa manis dan dingin saat dikonsumsi meskipun



masih ada rasa sedikit pahit.

Formula 6 dengan komposisi 250 mg ekstrak daun salam, 250 mg *glychirrhizae radix*, 100 mg serbuk stevia, peppermint oil, dan gelatin secukupnya ditetapkan sebagai formula yang paling baik. Formula tersebut dibuat dengan menggerus 250 mg ekstrak daun salam, kemudian ditambahkan dengan serbuk stevia sebanyak 100 mg dan diaduk hingga rata. *Glychirrhizae radix* ditambahkan sedikit demi sedikit hingga semua tercampur. Larutan gliserin diteteskan sedikit demi sedikit hingga terbentuk massa yang bisa dikempa. Peppermint oil diteteskan sedikit untuk memberi rasa dan aroma mint. Selanjutnya pastiles dipotong dan dicetak dengan *piller plank*.

Kontrol kualitas pada sediaan pastiles dilakukan dengan uji keseragaman bobot. Uji keseragaman bobot berguna untuk memastikan kandungan zat aktif tiap pastiles seragam. Dari uji keseragaman bobot, pastiles memenuhi persyaratan sesuai aturan yang ditetapkan dalam Farmakope Indonesia IV⁽¹⁴⁾. Hal ini dibuktikan dengan data bahwa hanya ada 2 pastiles yang bobotnya menyimpang dari 5% dan tidak satupun pastiles yang bobotnya menyimpang lebih dari 10% dari bobot rata-rata.

Aktivitas Antidiabetes Pastiles Daun Salam (Eugenia polyantha Wight)

Analisis kuantitatif kadar glukosa darah diukur menggunakan enzim glukosa oksidase (GOD) yang termasuk tipe uji glukosa oral. Uji ini bertujuan untuk mengetahui

kemampuan tubuh dalam mengabsorpsi gula pada waktu tertentu. Prinsip dari metode ini adalah berdasarkan reaksi oksidasi glukosa melalui asam glukonat dilihat dari aksi enzim GOD dan formasi hidrogen peroksida. INKKh-INKKh reaksi ini spesifik untuk glukosa. Sebagai indikator reaksi diukur penggunaan oksigen atau reaksi yang didasarkan pada hidrogen peroksida yang mengoksidasi substansi berkromofor menjadi produk berwarna di bawah aksi enzim peroksidase (POD). Intensitas absorbansi dari pembentukan senyawa berwarna tersebut berbanding lurus dengan konsentrasi glukosa dalam sampel.

PEMBAHASAN

Pada penelitian ini keadaan hiperglikemik dibuat dengan pemberian senyawa kimia, yaitu glukosa monohidrat yang diberikan secara peroral pada tikus. Akibat pemberian ini tikus akan mengalami Diabetes Melitus tipe II. Perangsangan dengan glukosa berlebihan menyebabkan terjadinya sekresi insulin yang terlalu tinggi. Sekresi insulin yang terus-menerus ini menyebabkan sel ini menyebabkan sel ini menyebabkan sel β -pankreas harus bekerja lebih keras dalam mensekresikan insulin dan akibatnya sel β -pankreas mengalami kelelahan, sehingga insulin yang disekresikan tidak lagi sebanyak awal perangsangan glukosa. Hal ini mengakibatkan penurunan sekresi insulin secara bertahap, sehingga insulin tidak lagi efektif menjalankan fungsinya. Oleh karena itu, kadar

glukosa darah tetap tinggi⁽¹⁵⁾.

Pada penelitian ini pengujian kadar glukosa darah dilakukan pada tikus putih galur Wistar. Hewan uji dibagi menjadi 4 kelompok seperti yang telah disebutkan dalam metodologi penelitian. Pada setiap kelompok hewan uji digunakan pelarut atau pembawa CMC-Na karena larutan ini bersifat inert sehingga tidak mengganggu proses absorpsi obat dan tidak mempengaruhi data penelitian. Sebagai pembanding digunakan obat golongan sulfonilurea, yaitu glibenklamid yang dapat menstimulasi sel β -pankreas untuk melepaskan insulin yang tersimpan.

mik dari pastiles daun salam ini belum sebaik aktivitas glibenklamid sebagai pembanding. Data kadar glukosa darah kemudian dikonversi menjadi data AUC untuk menentukan persen Daya Hipoglikemi (% DH). Dari data AUC tersebut selanjutnya ditentukan % DH dari sediaan maupun kontrol dengan rumus seperti yang tercantum dalam metodologi penelitian, yaitu selisih AUC glibenklamid dan AUC pastiles dibandingkan dengan AUC glibenklamid dikali 100%.

Daya Hipoglikemi menunjukkan kemampuan senyawa dalam menurunkan kadar glukosa darah. Pada penelitian ini % DH dari

Tabel 2. Data Kadar Glukosa Darah

Perlakuan	Tikus ke-	Kadar Glukosa Darah (mg/dL)			
		0'	60'	120'	180'
Kontrol normal	1	35,199	25,920	28,277	32,261
	2	32,695	23,711	30,633	33,137
	3	32,695	24,742	28,129	32,989
Perlakuan pastiles daun salam	1	41,973	27,393	27,541	27,541
	2	34,757	24,300	34,757	39,764
	3	34,757	39,469	35,346	35,346
Perlakuan glibenklamid (kontrol negatif)	1	15,758	15,169	21,944	22,386
	2	34,168	29,013	20,619	23,122
	3	32,842	27,099	17,231	24,742
Perlakuan glibenklamid (kontrol positif)	1	15,758	38,881	33,137	31,959
	2	38,439	32,989	37,408	35,641
	3	32,548	31,664	40,353	30,781

Dari hasil uji dan diperhitungan didapatkan data kadar glukosa darah seperti yang terlihat pada tabel 2. Dari data tersebut ditunjukkan bahwa pastiles mampu menurunkan kadar glukosa darah dari tikus putih galur Wistar. Akan tetapi, aktivitas antihiperглиke-

pastiles daun salam adalah sebesar 5,582%; sedangkan % DH dari glibenklamid adalah 33,478%. Meskipun belum sebaik glibenklamid dapat disimpulkan bahwa ekstrak air daun salam (*Eugenia polyantha Wight*) yang dibuat menjadi sediaan pastiles memiliki



aktivitas antihiperqlikemik, sehingga dapat dikembangkan lebih lanjut sebagai antidiabetes. Akan tetapi, diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui kombinasi formula dan dosis yang optimal dalam menurunkan kadar glukosa darah.

KESIMPULAN

Pastiles daun salam (*Eugenia polyantha Wight*) dapat menurunkan kadar glukosa darah tikus putih (*Ratus norvegicus*) jantan galur Wistar dengan kombinasi formula pastiles yang paling baik adalah 250 mg ekstrak daun salam, 250 mg glychirrhizae radix, 100 mg serbuk stevia, peppermint oil, dan gelatin secukupnya.

DAFTAR PUSTAKA

1. Purnomo MZ. *Pengaruh olah raga terhadap penurunan gula darah pasien DM jenis NIDDM di Poliklinik Penyakit Dalam RSUD Kabupaten Kudus*. Semarang: STIKES Ngudi Waluyo; 2004.
2. Moerdo. *Spektrum Diabetes Melitus, Etiopatogenesis, Klinik dan Terapi Penyakit Kencing Manis*. Jakarta; 1989.
3. Arief I. Diabetes. Available from: URL: <http://www.pjnhk.go.id/content/view/284/32/>. Accesed on January 10 2012; 2007.
4. PERKENI. *Konsensus Pengelolaan Diabetes Mellitus di Indonesia*. Jakarta; 1998.
5. OTC Digest. *Mengenal Diabetes atau Kencing Manis*. OTC Digest, Edisi 2 Tahun I. Jakarta: Bernofarm Pharmaceutical Company; 9 Oktober 2006.
6. Maryati NP. *Efek Hipoglikemik Ekstrak Air Daun Salam (Eugenia Polyantha Wight) pada Tikus Diabetes*. Yogyakarta: Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada; 1989.
7. Homan. *Lozenges and Pastilles Prolonged Medication from Palatable Preparations*. London: Museum of the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain; 2002.
8. Backer CA, van den Brink RCB. *Flora of Java, vol III*. Groningen: N.V.P Noordhoff; 1968.
9. Hafrizah. *Pengaruh Fraksi Alkohol dan Fraksi Air Daun Salam (Eugenia polyantha Wight)*. Skripsi. Yogyakarta: Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada; 1995.
10. Anonim^a. Stevia. Available from : URL : <http://ecolibrary.org/page/dp204>. Accesed on January 10, 2012.
11. Djas HMJ. *Efek Hipoglikemia Zat Pemanis dari Stevia rebaudiana Bertonii pada Kelinci*. Bandung: Institut Teknologi Bandung; 1986.

12. Anonim^b. *Glychyirrhizae radix B.P. Liquorice Root*. Available from: URL : <http://www.henriettesherbal.com/electric/bpc1911/glychyirrhiza.html>. Accesed on January 10, 2012.
13. Rowe RC. *Handbook of Pharmaceutical Excipients Fifth Edition*. London: Pharmaceutical Press I Lambert High Street; 2006.
14. Anonim^c. *Farmakope Indonesia, Edisi IV*. Jakarta: Departemen Kesehatan RI; 1995.
15. Mutschler E. *Dinamika Obat, Buku Ajar Farmakologi dan Toksikologi, Edisi Kelima*. Alih Bahasa Widiyanto MB & Ranti AS. Bandung: Penerbit ITB; 1991.



Maskervescent Secang® : Masker Antioksidan dan Anti Aging Berbasis Modernisasi Bahan Alam Indonesia

Etyk Yunita Anjarsari, Yonika Arum Larasati, Fikri Amalia

Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada

Abstrak :

Kosmetik kini menjadi kebutuhan hidup yang penting. Salah satu jenis kosmetik yang semakin marak digunakan oleh masyarakat adalah *anti aging* mengingat polusi udara menjadi sumber radikal bebas yang menimbulkan kerusakan pada tubuh manusia, diantaranya penuaan dini. Antioksidan sebagai senyawa pereduksi radikal bebas, menjadi pilihan utama zat aktif berbagai kosmetik. Namun, studi membuktikan bahwa penggunaan vitamin E sebagai antioksidan dalam kosmetik *anti aging* memacu terjadinya reaksi urtikaria, *eczematous dermatitis*, dan *erythema multiform-like reaction*. Oleh karena itu, pengembangan kosmetik antioksidan dengan bahan alam menjadi alternatif yang menjanjikan.

Secang (*Caesalpinia sappan*) merupakan rempah yang banyak terdapat di Indonesia. Salah satu potensi secang yang masih jarang terjamah adalah manfaatnya untuk merawat kesehatan kulit. Padahal perawatan kulit menggunakan secang sudah dilakukan sejak zaman dahulu oleh masyarakat Indonesia karena secara tradisional, air rebusan secang digunakan untuk berendam.

Maskervescent Secang® merupakan terobosan baru dalam dunia kosmetik yang dapat mengangkat bahan alam asli Indonesia, yaitu secang, menjadi sediaan kosmetik modern yang aplikatif dan nyaman untuk digunakan. Pengguna Maskervescent Secang® akan mendapatkan efek *anti aging* melalui dua efek, yaitu efek fisik (pengurangan radikal bebas) serta efek psikis (relaksasi pikiran), sehingga akan didapatkan hasil yang optimal.

Kata kunci : polusi udara, radikal bebas, antioksidan, secang, kosmetik

PENDAHULUAN

Globalisasi membawa dampak pada pola hidup masyarakat yang semakin dinamis. Pola hidup masyarakat modern yang saat ini menggunakan *air conditioner* terpapar dengan asap kendaraan bermotor, asap rokok, maupun asap pabrik. Indonesia merupakan negara dengan tingkat polusi udara tertinggi ketiga di dunia. Peningkatan polutan hasil pembakaran tidak sempurna sangat rentan teroksidasi menjadi senyawa radikal yang berbahaya bagi kesehatan, diantaranya menimbulkan berbagai penyakit degeneratif, kerusakan kulit, hingga penyakit kronis seperti kanker. Begitu banyak dampak yang ditimbulkan dari pencemaran lingkungan sehingga diperlukan suatu alternatif untuk mengatasinya, misalnya dengan menggunakan antioksidan alami.

Salah satu bahan alam yang cocok diaplikasikan untuk mengatasi kerusakan kulit adalah kayu secang. Ekstrak kayu secang (*Caesalpinia sappan* L.) telah diketahui mengandung lima senyawa aktif yang terkait dengan flavonoid baik sebagai antioksidan primer maupun antioksidan sekunder^[1]. Flavonoid yang terdapat dalam ekstrak kayu secang ini memiliki sejumlah kemampuan yaitu dapat menghambat pembentukan radikal bebas hidroksil, anion superoksida, radikal peroksil, radikal alkoksil,

singlet oksigen, hidrogen peroksida^{[2],[3]}. Namun, kandungan antioksidan yang terkandung dalam kayu secang ini tidak dapat dimanfaatkan secara langsung karena tekstur kayu yang keras. Oleh karena itu, kayu secang perlu diolah menjadi suatu bentuk sediaan.

Bentuk sediaan kosmetik yang prospektif serta praktis penggunaannya adalah masker. Bentuk sediaan masker lebih prospektif karena sasaran terapi kerusakan kulit adalah seseorang dengan mobilitas tinggi dan waktu senggang yang sempit, sehingga diperlukan cara aplikasi dalam bentuk sediaan kosmetik yang praktis. Bentuk aplikasi pemakaian yang dipilih adalah berupa masker kertas karena lebih aman, praktis, mudah, dan fleksibel.

PEMBAHASAN

A. Polusi Udara, Radikal Bebas, dan Efeknya pada Kesehatan Kulit

Polusi udara memiliki dampak luas terhadap kesehatan manusia. Berdasarkan hasil penelitian Universitas Indonesia bekerjasama dengan *United States Agency for International Development* (USAID) *United States-Asia Environmental Partnership* (US-AEP) dan Swisscontact tahun 2008, lalu-lintas jalan raya di kota-kota besar merupakan penyumbang terbesar pencemaran udara. Selain itu, penggunaan *air conditioner* dan limbah asap pabrik turut menjadi



penyebab polusi udara yang cukup parah.

Terjadinya pencemaran lingkungan dapat menimbulkan efek iritasi dan kerusakan pada kulit. Kerusakan yang timbul dapat berupa kulit kering, terlihat kusam, dan berminyak. Selain itu, polusi udara juga mengandung berbagai partikel radikal bebas, dimana radikal bebas ini dapat menyebabkan kerusakan pada sel basal keratin kulit yang merupakan lapisan terluar tubuh manusia. Jika terjadi kerusakan pada sel basal keratin kulit akibat radikal bebas, maka akan terjadi disfungsi dan sel tersebut akan membelah menghasilkan sel yang rusak pula. Akibatnya, terjadi disfungsi sel yang berakibat pada terjadinya penuaan dini kulit.

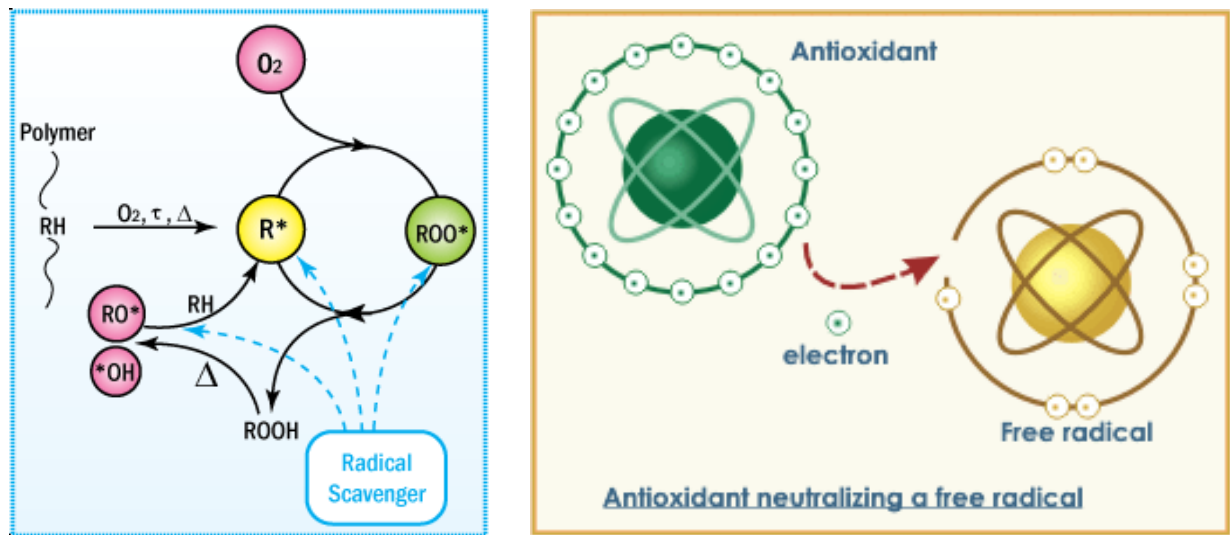
B. Mekanisme Antioksidan untuk Menangkal Radikal Bebas

Radikal bebas yang merupakan molekul reaktif yang tidak stabil ini tidak dapat mempertahankan bentuk asli dalam waktu lama. Radikal bebas akan segera berikatan dengan bahan sekitarnya, dengan cara menyerang molekul

stabil yang terdekat dan mengambil elektron. Antioksidan dapat menghambat laju oksidasi bila bereaksi dengan radikal bebas. Antioksidan bekerja melalui penangkapan radikal oksigen dan dapat menghambat segala tipe oksigenasi. Antioksidan akan bekerja sebagai inhibitor oksidasi dengan cara penangkapan radikal bebas reaktif membentuk radikal bebas tak reaktif yang relatif stabil^[4].

Secara umum antioksidan dapat dibagi menjadi tiga, yaitu:

- a. Antioksidan primer, yaitu antioksidan yang dapat menghalangi pembentukan radikal bebas baru.
- b. Antioksidan sekunder atau penangkap radikal (*scavenger*), yaitu antioksidan yang dapat menekan terjadinya reaksi rantai baik pada awal pembentukan rantai maupun fase propagasi.
- c. Antioksidan tersier, yaitu antioksidan yang memperbaiki kerusakan-kerusakan yang telah terjadi akibat radikal bebas^[4].



Gambar 1. Mekanisme antioksidan menangkap radikal bebas

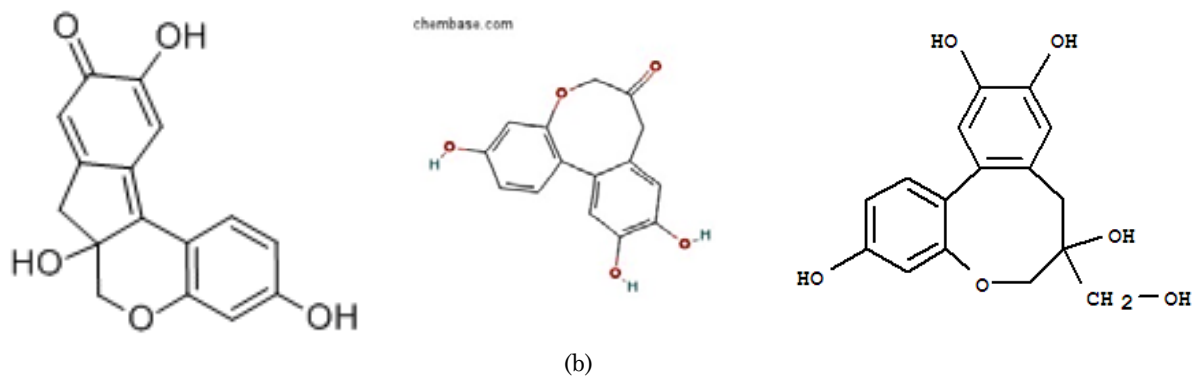
C. Perawatan Kecantikan dan Kosmetik sebagai Upaya Pengatasan Penuaan Dini di Masyarakat Saat Ini

Kosmetik yang mengandung senyawa antioksidan diketahui dapat mencegah penuaan dini pada kulit. Selama ini vitamin E (tokoferol) menjadi zat aktif pilihan dalam kosmetik yang dipercaya memiliki aktivitas antioksidan. Namun, ternyata aplikasi topikal vitamin E berhubungan dengan reaksi urtikaria, *eczematous dermatitis*,

dan *erythema multiform-like reaction*. Oleh karena itu, diperlukan kosmetik antioksidan lain yang lebih aman, salah satunya dengan memanfaatkan bahan alam sebagai bahan bakunya^[5].

D. Secang

Secang merupakan bahan alam serutan kayu kering dari *Caesalpinia sapan*. Secang mengandung senyawa-senyawa yang memiliki aktivitas antioksidan, diantaranya brazilain, protosappin A, dan protosappin B^[6].



Gambar 2. (a) Senyawa antioksidan yang terkandung dalam ekstrak kayu secang (a) Brazilain; (b) Protosappinin A; (c) Protosappinin B



Penelitian *Caesalpinia sappan* terkait berbagai aktivitasnya sebagai antioksidan dan antibakteri pun telah dilakukan. Ekstrak etanolik 95% serutan kayu *Caesalpinia sappan* yang mengandung protosappanin A, protosappanin B, dan brazilein menunjukkan aktivitas antioksidan, dimana protosappanin A dan protosappanin B menunjukkan aktivitas sebagai hidrogen peroxida *scavenger* sedangkan brazilein sebagai radikal hidroksil *scavenger*^[6]. Karena aktivitasnya sebagai radikal hidroksil *scavenger* tersebut, ekstrak *Caesalpinia sappan* dapat menunjukkan efek proteksi terhadap kerusakan DNA yang diinduksi oleh radikal bebas^[7]. Efek ekstrak kayu secang ini tidak kalah jika dibandingkan dengan antioksidan komersial. Indeks antioksidatif dari ekstrak kayu secang lebih tinggi daripada antioksidan komersial (BHT dan BHA)^[8]. Protosappanin A dan brazilin bahkan memiliki aktivitas antioksidan yang sebanding dengan vitamin E^[9].

Caesalpinia sappan juga memiliki aktivitas sebagai antibakteri. Ekstrak metanol *Caesalpinia sappan* dapat meningkatkan efektivitas antibiotik beta laktam terhadap MRSA^[10]. Selain itu, fraksi kloroform dan fraksi metanol diketahui memiliki daya antibakteri terhadap *S. aureus* dan *E. Coli*^[11]. Senyawa yang memiliki aktivitas antibakteri pada *Caesalpinia sappan* adalah flavonoid, terpenoid, saponin, dan

brazilin^[12].

E. Kandungan Senyawa Antioksidan dalam Secang dan Perbandingannya dengan Antioksidan Komersial

Berbagai penelitian telah membuktikan adanya kandungan senyawa antioksidan dalam kayu *Caessalpinia sappan*, antara lain protosappanin A, protosappanin B, dan brazilein^[6]. Senyawa dalam secang menunjukkan aktivitas antioksidan yang lebih potensial dibandingkan antioksidan komersial dalam kosmetik *anti aging* di pasaran berdasarkan uji dengan metode DPPH.

Tabel 1. Nilai IC₅₀ senyawa-senyawa antioksidan dalam secang dan antioksidan komersial^[13]

Senyawa	IC50
Protosappanin A	2,40 µg/ml
Brazilein	2,52 µg/ml
BHT (butilhidroksitoluen)	197 µg/ml
BHA (Butylated hydroxyanisole)	50 µg/ml
Vitamin E (tokoferol)	5,9 µg/ml
Vitamin C	5,9 µg/ml

Selanjutnya untuk mengetahui aktivitas antioksidan, dapat dilihat berdasarkan tabel klasifikasi aktivitas antioksidan (Tabel 2).

Tabel 2. Klasifikasi aktivitas antioksidan berdasarkan nilai IC₅₀ suatu senyawa antioksidan^[14]

IC50	Klasifikasi
<100 µg/ml	Sangat aktif
100-1000 µg/ml	Aktif
1000-5000 µg/ml	Rendah
>5000 µg/ml	Tidak aktif

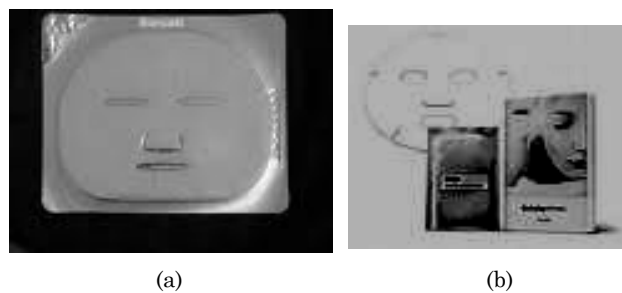
Senyawa-senyawa antioksidan dalam secang termasuk dalam senyawa yang memiliki aktivitas antioksidan sangat aktif (Tabel 2). Bahkan, terlihat dari nilai IC_{50} senyawa-senyawa tersebut, aktivitas antioksidannya lebih tinggi dibandingkan dengan senyawa antioksidan komersial yang banyak terdapat dalam kosmetik di pasaran saat ini. Oleh karena itu, pemanfaatan secang sebagai bahan utama kosmetik antioksidan dan *anti aging* menjanjikan hasil yang lebih efektif daripada kosmetik yang ada saat ini.

F. Maskervescent Secang[®]

Masker adalah bentuk sediaan topikal yang diaplikasikan pada wajah. Sementara *effervescent* merupakan suatu teknologi sediaan berbahan granul yang mampu melepaskan gas ketika bercampur dengan air, biasanya terdiri dari Na-karbonat, asam sitrat, dan asam tartrat, bila kontak dengan air akan bereaksi membebaskan CO_2 sehingga menghasilkan buih. Maskervescent secang merupakan produk yang didesain mengadopsi kedua teknologi bentuk sediaan tersebut, dengan ekstrak etanolik secang sebagai bahan utamanya. Bahan ini bisa digunakan sebagai agen antioksidan sebagai penangkal radikal bebas, karena kandungan senyawa protosappanin A, protosappanin B, dan brazilein terbukti dapat berperan sebagai *free radical scavenger*^[7].

Konsep Maskervescent Secang[®] adalah suatu masker siap pakai yang berlubang pada bagian mata, mulut, dan hidung, seperti terlihat pada Gambar 3. Bagian luarnya dapat terbuat dari bahan plastik atau lainnya yang dapat menghalangi penguapan gas CO_2 . Sedangkan bagian dalamnya berupa membran atau lapisan berjaring-jaring dengan ukuran kecil yang mampu menahan granul *effervescent*.

Mekanisme aksi dari Maskervescent Secang[®] adalah adanya reaksi karbonasi dengan menghasilkan gas CO_2 . Kemudian zat aktif yang terkandung dalam ekstrak kayu secang yaitu protosappanin A, protosappanin B, dan brazilein akan meresap ke dalam kulit wajah dan akan menghasilkan aktivitas antioksidan.



Gambar 3. (a) Masker Wajah; (b) Kemasan Maskervescent Secang[®]

G. Desain Maskervescent Secang[®] sebagai Kosmetik Praktis Antioksidan Unggulan

Secara garis besar, preparasi produk ini akan dibagi dalam beberapa tahap, yaitu penyiapan bahan aktif utama, preformulasi bentuk sediaan, produksi dan kontrol kualitas.



Bahan aktif utama yang digunakan adalah ekstrak etanolik secang (*Caesalpinia sappan*). Selama ini secang digunakan dalam perawatan kulit serta digunakan untuk meredakan infeksi kulit karena memiliki aktivitas antibakteri^[12]. Selain itu, secang juga diketahui memiliki aktivitas sebagai antioksidan^{[1],[6],[7],[8],[9]}.

1. Pembuatan Ekstrak Kering Secang (*Caesalpinia sappan*) sebagai bahan aktif utama

Langkah pertama yang harus dilakukan dalam pembuatan Maskervescent Secang[®] adalah membuat ekstrak kering secang. Tahapan yang dilakukan yaitu pengumpulan serutan kayu secang yang berkualitas, pembuatan simplisia serbuk secang, ekstraksi simplisia secang menggunakan etanol 96%, dan pengeringan ekstrak kental menggunakan teknologi *spray drying*.

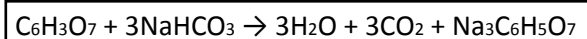
2. Tahap preformulasi

Secara umum, tahapan preformulasi sama dengan jika akan membuat bentuk sediaan *effervescent*. Masker dapat dibuat menggunakan dua metode, baik secara granulasi maupun kempa. Sediaan *effervescent* dibuat dari bahan-bahan sederhana yang terdiri dari bagian asam dan bagian basa. Bagian asam dapat berupa asam sitrat, asam tartarat, asam fumarat, dan lain-lain. Sedangkan bagian basanya dapat berasal dari natrium bikarbonat. Selain itu, juga digunakan

bahan pengisi, yaitu PVP dan laktosa. Sebagai zat aktif adalah ekstrak secang dalam bentuk serbuk kering.

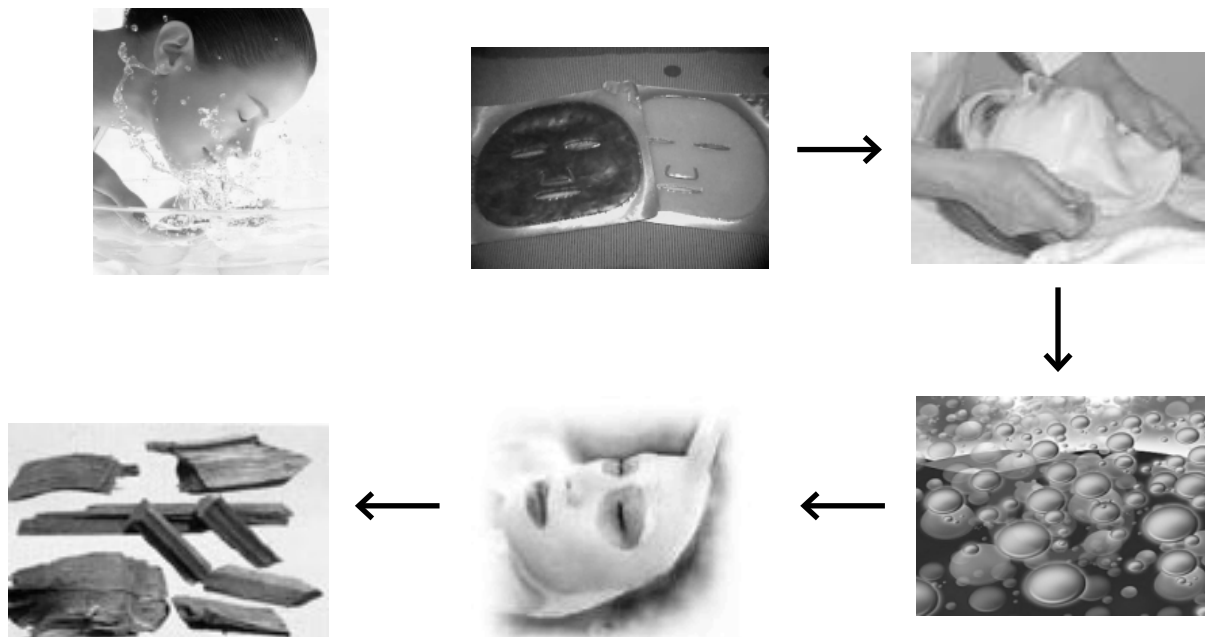
Secara garis besar, mekanisme aksi Maskervescent Secang[®] diawali dengan menempelkan masker tersebut ke wajah yang basah. Dengan segera akan terjadi reaksi karbonasi dari bagian asam (asam sitrat) dan bagian basa (natrium bikarbonat) pada formula dan menghasilkan gas CO₂.

Reaksi yang terjadi adalah sebagai berikut:



Setelah terjadi reaksi tersebut, pengguna akan merasakan sensasi *relaxing* hasil dari reaksi *effervescent* saat berinteraksi dengan air. Reaksi tersebut akan menghasilkan gas CO₂. Efeknya, akan timbul sensasi rileks, dingin, nyaman, dan menyegarkan yang akan mengakibatkan vasodilatasi perifer dan meningkatkan aliran darah kutan. Karbon dioksida yang dihasilkan juga memiliki aktivitas antioksidan yaitu sebagai peroksinitrit *scavenger* serta mencegah kerusakan nitrosasi dan oksidasi pada sel^[15]. Aktivitas antioksidan karbon dioksida ini akan bersinergi dengan senyawa aktif dari secang yaitu protosappanin A, protosappanin B, dan brazilein sehingga akan menghasilkan aktivitas antioksidan yang lebih signifikan. Efek relaksasi

maskervescent ini dapat diperkuat dengan penambahan mentol untuk meningkatkan sensasi segarnya.



Gambar 5. Penggunaan Maskervescent Secang®

Tahapan preformulasi ini nantinya akan mengacu pada tahapan formulasi di mana pada tahap ini dilihat sifat kimia dan fisika zat-zat yang digunakan. Selanjutnya, dapat dibuat suatu formula dengan perbandingan komposisi tiap bahan yang digunakan, sehingga optimal dan *acceptable* sebagai suatu bentuk sediaan. Perlu adanya serangkaian uji, seperti uji waktu larut, kecepatan alir, indeks pengetapan granul, uji kadar air, uji kekerasan, dan uji sudut diam.

3. Tahap Produksi dan Kontrol Kualitas

Metode kempa dan granulasi berbeda dalam hal proses pembuatan. Jika akan dibuat dengan metode kempa, semua bahan dicampur dengan kombinasi asam sitrat :

asam tartat : natrium bikarbonat (1:2:3,4). Pada pembuatan secara kempa, semua bahan dicampur dan tinggal dikempa pada *template* masker yang ada. Sedangkan jika dibuat granul, perlu kehati-hatian dan teknik yang baik saat membasahi bahan sehingga tidak terjadi reaksi *effervescent* yang prematur. Kemudian, granul ditempatkan pada lapisan *template* masker dan dilapisi membran atau matriks sehingga, granul berada di ruang antara membran atau matriks berjaring-jaring dan lapisan luar yang berbentuk masker. Untuk produksi masker ini, perlu proses fabrikasi karena dibutuhkan ruangan dengan kelembaban yang rendah, tetapi jika dibuat industri rumah tangga, perlu teknik



pengovenan untuk mengeringkan bahan untuk mencegah reaksi *effervescent* yang prematur.

Hal lain yang perlu dilakukan adalah kontrol kualitas Maskervescent Secang®. Kunci utama untuk mendapatkan jaminan kualitas adalah adanya standarisasi metode dan bahan. *In process control* tak boleh dilewatkan, baik pada operasionalnya maupun pada *output* yang dihasilkan pada setiap *stage*, sehubungan dengan stabilitas bahan aktif. Kontrol kualitas selanjutnya dilakukan terhadap produk akhir, diikuti kontrol stabilitas sediaan setelah dilempar di pasar.

Final result yang diharapkan adalah peningkatan kesehatan kulit wajah dalam hal penangkapan radikal bebas (*free radical scavenger*) yang solutif, simpel dan *applicable*. Pengguna dapat mengaplikasikannya di mana saja sembari bersantai menikmati reaksi *effervescent* yang terjadi yang memberikan sensasi rileks di daerah wajah sehingga diharapkan dapat menjadi alternatif kosmetik yang menyenangkan untuk digunakan dan memiliki manfaat yang besar.

H. Prospek dan Dampak Universal Pengembangan Maskervescent Secang®

Secang merupakan rempah-rempah asli Indonesia yang didapatkan dari serutan kayu *Caesalpinia sappan*. Selama ini secang banyak digunakan oleh masyarakat sebagai bahan minuman dengan cara diseduh dan dipercaya dapat menyembuhkan beberapa penyakit seperti diare, disentri, TBC, dan sifilis. Pemanfaatan secang secara empiris

ini ternyata tidak salah, karena penelitian-penelitian membuktikan bahwa rempah ini memiliki aktivitas sebagai antibakteri.

Dengan mengacu pada manfaat secang terutama pada aktivitas antioksidannya, maka dapat dilakukan inovasi agar menjadi suatu produk yang memiliki nilai ekonomis yang lebih. Maskervescent Secang® menjadi produk solutif karena produk ini belum ada di pasaran serta mengedepankan aktivitas antioksidan secang sebagai penangkal radikal bebas pada wajah.

Nilai tambah produk ini adalah masalah keamanan. Pemanfaatan antioksidan alami dari secang ini lebih aman daripada penggunaan antioksidan komersial dalam kosmetik *anti aging* selama ini, misalnya vitamin E atau tocoferol. Keamanan ini dapat dilihat dari uji toksisitas akut (LD₅₀) kayu secang yang menunjukkan indikasi keamanan yang tinggi^[16]. Padahal aktivitas antioksidan secang tidak kalah dengan antioksidan komersial. Indeks antioksidatif dari ekstrak kayu secang lebih tinggi daripada antioksidan komersial (BHT dan BHA)^[8]. Namun, masih perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai mekanisme spesifik yang terkandung dalam ekstrak kayu secang dalam menangkap radikal bebas untuk menunjang formulasi Maskervescent Secang® pada masa mendatang.

Tingkat akseptabilitas merupakan kunci utama keberhasilan pengembangan suatu produk. Maskervescent Secang® ini berpeluang untuk memiliki akseptabilitas yang tinggi. Produk dapat didesain

sedemikian rupa, sehingga dapat digunakan oleh semua kalangan. Target produk tersebut tidak hanya terbatas pada individu kelas atas dengan mobilitas tinggi, tetapi juga dapat menjangkau level menengah ke bawah. Dibutuhkan peran serta berbagai pihak dalam merealisasikan sekaligus mengembangkan produk Maskervescent Secang® ini, terutama untuk dapat mewujudkan manfaatnya secara global dan menyeluruh seperti yang telah dipaparkan sebelumnya.

Tujuan-tujuan besar tersebut tidak mungkin dapat dicapai tanpa kerja sama yang sinergis dan serius dari berbagai pihak, yaitu praktisi kesehatan, pengusaha, pemerintah, masyarakat, serta akademisi. Dalam hal ini, praktisi, baik yang berhadapan langsung dengan pasien di institusi pelayanan kesehatan, pendidik, peneliti, maupun mereka yang terjun di dunia industri, bertanggung jawab dalam riset dan pengembangan produk yang *acceptable*, terutama secara medis. Akademisi dari berbagai bidang ilmu terkait yang sekaligus berperan sebagai pengamat, pengawas, sekaligus peneliti bertanggung jawab dalam menyokong program pengembangan ini, dalam ranah yang lebih luas, mulai dari penyiapan masyarakat (sosial), studi optimasi budidaya (pertanian), fabrikasi (industri kosmetik dan kefarmasian), hingga publikasi dan pemasarannya (ekonomi).

Pihak swasta, dalam hal ini pengusaha, bersama dengan pemerintah dapat menjadi penyokong dana, mengingat serangkaian riset produk kesehatan berbasis herbal untuk dapat di-*release* secara legal

di masyarakat membutuhkan dana dalam jumlah besar. Namun, timbal balik ekonomi yang dijanjikan juga tidak sedikit. Produk ini mempunyai potensi pasar dan keuntungan yang menjanjikan. Pasalnya bahan baku utama produk ini yaitu kayu secang dapat diperoleh dengan harga yang murah, salah satu distributor kayu secang menawarkan harga yang sangat murah, yaitu Rp 8.000,00 per kilogram kayu secang, harga yang sangat murah untuk tanaman yang memiliki banyak manfaat. Dengan adanya inovasi kayu secang seperti Maskervescent Secang® bahan alam ini akan memiliki nilai ekonomis yang lebih tinggi. Akhirnya, produk ini pun dapat mengangkat salah satu bahan alam Indonesia menjadi kosmetik modern yang memiliki nilai ekonomis dan nilai manfaat tinggi.

KESIMPULAN

Maskervescent Secang® merupakan sediaan kosmetik dengan bahan utama secang yang mengandung antioksidan yaitu protosappanin A, protosappanin B, dan brazilein. Teknologi yang digunakan merupakan kombinasi teknologi pembuatan masker dan sediaan *effervescent*.

DAFTAR PUSTAKA

1. Safitri, R., Karakterisasi Sifat Antioksidan In Vitro Beberapa Senyawa Yang Terkandung Dalam Tumbuhan Secang (*Caesalpinia sappan* L.). Disertasi. Program Pasca Sarjana Universitas Padjadjaran, Bandung, 2002.



2. Shahidi, F, Natural Antioxidants, Chemistry, Health Effects, and Applicatins. AOCS Press 1996.
3. Miller, AL, Antioxidant Flavonoid Structure Function and Clinical Usage, <http://www.Thorne.com/altmedrev/fulltext/flavonoids 1-2.html>; 2002.
4. Rahman, K, Studies on free radicals, anti-oxidants, and co-factors, Clinical Interventions in Aging 2007. 2 (2): 219 – 236.
5. Baumann, L. S., Spencer, J., , The Effects of Topical Vitamin E on the Cosmetic Appearance of Scars, *Dermatol Surg* 1999; 25:4, 311-315.
6. Hu, J., Yan X., Wang W., Wu H., Hua L., Du L., Antioxidant Activity In Vitro of Three Constituents from *Caesalpinia sappan* L., *Tsinghua Science and Technology* 1999; 13(4): 474-479.
7. Chalermpong S., Chaiyavat C., Sarinya K., Sunee C., Maitree S., Antioxidant activity and protective effects on DNA damage of *Caesalpinia sappan* L. extract, *Journal of Medicinal Plants Research* 2010; Vol. 4(15), pp. 1594-160.
8. Lim, D.K., U. Choi, and D.H. Shin, Antioxidative Activity of Some Solvent Extract from *Caesalpinia sappan* Linn., *Korean J. Food Sci. Technol* 1997; 29(1):77-82.
9. Sasaki Y., Hosokawa T., Nagai M., Nagumo S., In vitro study for inhibition of NO production about constituents of *Sappan Lignum.*, *Biol Pharm Bull.* 2007; 30(1):193-6.
10. Kang, J. K., Hyeon, H. Y., Seung, I. J., Jung, D. C., Shin, M. K., Yong, O.Y., Inhibitory effects of *Caesalpinia sappan* on growth and invasion of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *Journal of Ethnopharmacology* 2004; 91(1):81-87.
11. Sumarni, *Uji Daya Antibakteri Kayu Secang (Caessalpinia sappan L.) Terhadap Staphylococcus aureus dan Escherichia colli serta Profil Kromatografinya*, Fak. Farmasi UGM, Yogyakarta, 1994.
12. Dianasari, N., Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Kayu Secang (*Caesalpinia sappan* L.) Terhadap *Staphylococcus aureus* dan *Shigella dysentriae* serta Bioautografinya. Fakultas Farmasi, Univerversitas Muhammadiyah Surakarta, Surakarta. 2009.

13. Batubara, I., Mitsunaga, T., Ohashi, H.,
Brazilin from *Caesalpinia sappan* wood
as an antiacne agent, *J Wood Sci* 2010;
56:77-81.
14. Kim, D. K., Lee, K. W., Lee, H.J.,
and Lee, C. Y., Vitamin C Equivalent
Antioxidant capacity (VCEAC) of Phenolic
Phytochemicals, *J. Agric. Food Chem* 2002;
50:3713-3717.
15. Vesela, A., Wilhelm, J., The Role of Carbon
Dioxide in Free Radical Reactions of The
Organism, *Physiological Research* 2002;
51:335-339.
16. Yulinah, E. S., 1982, Isolasi komponen
aktif dari *Caesalpinia sappan* Linn (kayu
secang) dan pengujian efek antibakteri
serta uji toksisitas pada hewan percobaan,
*JF FMIPA ITB. Jurnal Warta Tumbuhan
Obat Indonesia*. 1998. Vol. 4 (3): 1-3.



Tablet Salut Enterik Ekstrak Etanol Daun Sirsak (*Annona muricata L.*) sebagai Anti Kanker Kolon yang Potensial

Fera Amelia, Ellsya Angeline, Kurnianto Wahyu Wibowo,
Galih Nur Afnani

Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada

Abstrak :

Kanker adalah penyakit yang ditandai dengan pembelahan sel yang tidak teratur dan sel-sel ini mampu menyerang jaringan biologis lainnya. Kanker kolon merupakan jenis kanker terbesar ketiga di dunia dan penyebab kematian nomor dua di dunia. Pengobatan penyakit kanker kolon yang selama ini dilakukan adalah kemoterapi. Namun kemoterapi memiliki banyak efek samping yang merugikan. Oleh karena itu, diperlukan alternatif terapi kanker kolon yang lebih aman. *Annonacin asetogenin* memiliki potensi yang besar sebagai terapi kanker kolon sehingga memiliki prospek yang cerah untuk dikembangkan di Indonesia. Berdasarkan riset, daun sirsak (*Annona muricata L.*) mengandung *annonacin asetogenin* yang memiliki aktivitas antikanker lebih kuat daripada adriamicin yang biasa digunakan sebagai obat dalam kemoterapi. *Annonacin asetogenin* masuk dan menempel di reseptor dinding sel dan merusak ATP di dinding mitokondria. Selama ini, masyarakat Indonesia menggunakan daun sirsak dalam bentuk rebusan. Untuk itu, perlu dilakukan inovasi sediaan farmasetik dari daun sirsak berupa sediaan tablet salut enterik. Tablet salut enterik dipilih karena tujuan pelepasan zat aktif dalam obat adalah di usus sehingga dapat melindungi terdegradasi tablet dalam lambung. Penggunaan produk antikanker daun sirsak ini diprediksikan dapat digunakan sebagai alternatif terapi sehingga meningkatkan kesehatan masyarakat dan mengurangi angka kematian penderita kanker kolon di Indonesia.

Kata kunci : kanker kolon, *annonacin asetogenin*, daun sirsak, tablet salut enterik

PENDAHULUAN

Kanker kolon atau kanker usus besar merupakan masalah serius di Indonesia. Kanker kolon merupakan jenis kanker terbesar ketiga di dunia dan penyebab kematian nomor dua di dunia. Berdasarkan data dari WHO, 700.000 orang Indonesia meninggal karena kanker kolon setiap tahun. Kanker kolon merupakan satu-satunya kanker yang dapat menyerang pria maupun wanita dengan perkiraan frekuensi yang hampir sama yaitu 9,5 persen dari jumlah total penderita kanker pada pria dan 9,3 persen dari jumlah total penderita kanker pada wanita. Pengobatan kanker kolon yang sering dilakukan adalah operasi pengangkatan kanker yang diikuti dengan pembuatan lubang pada dinding perut untuk mengeluarkan kotoran. Pemasangan lubang ada yang bersifat sementara dan ada yang permanen. Sebagian besar pasien masih memerlukan adjuvan kemoradioterapi. Kelemahan kemoradioterapi adalah meningkatkan efek samping seperti mukositis, leukopeni, dan infeksi berat. Toksisitas kemoradioterapi yang begitu besar berakibat fatal.

Pada pengobatan kombinasi kemoterapi dan terapi fokus sasaran seperti avastin, kemoterapi menyerang sel sehat sehingga efek sampingnya lebih banyak daripada terapi fokus sasaran. Efek samping kemoterapi adalah mual, muntah, tenggorokan kering atau sulit menelan, diare, atau sembelit, rambut rontok, tangan gemetar, kulit kering, lelah, pendarahan, atau resiko infeksi. Efek

samping yang penting untuk diwaspadai dari kemoterapi adalah penurunan sel darah putih secara drastis atau disebut neutropenia yang bisa meningkatkan resiko pasien kanker terkena infeksi dan mengancam nyawa pasien. Banyak pasien kanker kolon tahap lanjut yang tidak mendapat kemoterapi pasca operasi karena pasien takut efek samping dari kemoterapi.

Kecenderungan penggunaan obat herbal atau alami di dunia semakin meningkat dengan kembali maraknya gerakan kembali ke alam (*back to nature*). Gerakan *back to nature* dilatarbelakangi oleh perubahan lingkungan dan pola hidup manusia. Slogan *back to nature* menunjukkan minimnya efek negatif dari penggunaan herbal, serta dari segi ekonomis, penggunaan obat herbal tentunya akan lebih menarik minat masyarakat. Optimalisasi suatu tanaman untuk menjadi sediaan farmasi akan memberikan prospek dan peluang yang besar untuk diterima di tengah masyarakat. Salah satu flora yang hampir tersebar di seluruh pelosok Indonesia yang pemanfaatannya belum optimal yaitu sirsak (*Annona muricata* L). Berdasarkan *The Journal of Natural Product*, daun sirsak (*Annona muricata* L.) mengandung *annonacin asetogenin* yang memiliki aktivitas antikanker lebih kuat daripada adriamicin yang digunakan dalam kemoterapi.

Penggunaan daun sirsak sebagai antikanker oleh masyarakat hanya sebatas merebus dengan air. Oleh karena itu, daun Sirsak ini perlu dilakukan pengembangan potensinya tersebut dengan menjadi sediaan



farmasi berupa tablet salut enterik yang diformulasikan dari ekstrak etanol daun tanaman ini. Inovasi antikanker kolon dari ekstrak etanol daun sirsak menjadi tablet salut enterik ini diharapkan mampu meningkatkan daya tarik masyarakat untuk membudidayakan tanaman ini sehingga diperoleh nilai jual yang tinggi bagi produsen dan bernilai ekonomis bagi konsumen.

PEMBAHASAN

A. Sirsak

Tinggi pohon 3-8 m dengan daun memanjang bentuk lanset atau bulat telur terbalik sedangkan ujung meruncing pendek dan tepi daun rata. Bunga berdiri sendiri berhadapan dengan daun, bau bunga tidak enak, dan kelopak kecil. Daun mahkota berdaging dengan tiga yang terluar berwarna hijau, kemudian kuning, panjang bunga 3,5-5 cm, 3 bunga yang terdalam berbentuk bulat telur dengan warna kuning muda. Daun kelopak dan daun mahkota yang terluar pada kuncup tersusun seperti katup dan daun mahkota terdalam tersusun secara genting. Dasar bunga berbentuk cekung dan benang sarinya banyak. Tangkai putik dengan bentuk silindris. Buah majemuk tidak beraturan dengan bentuk seperti telur miring atau bengkok dengan panjang buah 15-35 cm dan lebar buah 10-15 cm. Bijinya berwarna hitam dan daging buah berwarna putih^[1]. Kandungan kimia dalam famili *Annonaceae* adalah alkaloid, minyak atsiri, glikosida antrakuinon, polifenol, lilin, saponin, flavonid, dan tanin.

B. *Annonacin acetogenin*

Annonacin acetogenin adalah antitumor dan agen pestisida dari suku *Annonaceae*. Strukturnya terdiri dari rantai C-35/C-37 yang diturunkan dari asam lemak C-32/C-34 yang bergabung dengan unit 2-propanol. *Annonacin acetogenin* larut dalam kebanyakan pelarut organik. Ekstraksi etanol dari simplisia kering diikuti penyarian untuk memekatkan senyawa. Untuk memurnikan senyawa dari campuran menggunakan kromatografi cair kinerja tinggi (KCKT)^[2]. Lebih dari 250 *annonacin acetogenin* telah diisolasi dari 30 spesies dan kebanyakan menunjukkan aktivitas biologis yang potensial seperti antitumor *in vivo*, sitotoksik, pestisida, antibakteri, antiparasit, dan efek immunosupresif. Aktivitas *annonacin acetogenin* berkaitan dengan kemampuan menghambat produksi ATP dengan menghambat NADH, *ubiquinone oxidoreductase* (kompleks I) pada sistem transpor elektron mitokondria dan *ubiquinone* terikat NADH oksidase pada membran plasma sel tumor. Inhibitor selektif pada sel tumor terutama pada kasus resisten obat yang berkaitan dengan *efflux* tergantung ATP. *Annonaceous acetogenin* bekerja dengan menghambat produksi ATP dengan mengganggu kompleks I mitokondria. Pengaruh *acetogenin* menjadikan permeabilitas membran terganggu dan menghambat berkembangnya sel kanker sehingga memberikan kesempatan bagi tubuh untuk melakukan mekanisme pengaturan kematian sel melalui apoptosis yang dipicu TNF α . Penelitian tentang derivat *acetogenin*

memperlihatkan kadar sitotoksik terjadi pada dosis lebih tinggi dibandingkan dengan *gold standar chemotherapy* 5-Fluorourasil.

C. Kanker Kolon

Kanker adalah sebuah penyakit yang ditandai dengan pembagian sel yang tidak teratur dan kemampuan sel-sel ini untuk menyerang jaringan biologis lainnya, baik dengan pertumbuhan langsung di jaringan yang bersebelahan (invasi) atau dengan migrasi sel ke tempat yang jauh (metastasis). Pertumbuhan yang tidak teratur ini menyebabkan kerusakan DNA, menyebabkan mutasi di gen vital yang mengontrol pembagian sel dan fungsi lainnya^[3]. Kanker kolon adalah suatu bentuk keganasan dari masa abnormal/ neoplasma yang muncul dari jaringan epitelial dari kolon^[4]. Kanker kolon merupakan jenis kanker terbesar ketiga di dunia dan penyebab kematian nomor dua di dunia. Kanker *kolon* ditunjukkan pada tumor ganas yang berasal dari mukosa *colon* atau *rectum*. Kebanyakan kanker *kolon* berkembang dari polip. Oleh karena itu, *polypectomy colon* mampu menurunkan kejadian kanker *kolon*. Polip *colon* dan kanker pada stadium dini terkadang tidak menunjukkan gejala. Secara histopatologis, hampir semua kanker usus besar adalah adenokarsinoma (terdiri atas epitel kelenjar) dan dapat mensekresi mukus yang jumlahnya berbeda-beda. Tumor dapat menyebar melalui infiltrasi langsung ke struktur yang berdekatan, seperti ke dalam kandung kemih, melalui pembuluh limfa ke kelenjar limfa *pericolon* dan *mesocolon*, dan

melalui aliran darah ke hati karena *colon* mengalirkan darah ke sistem portal.

Terjadinya *carcinoma colorectal* dipengaruhi banyak faktor dan proses. Terdapat banyak akumulasi mutasi yang melibatkan oncogen (gen penyebab kanker), gen penghambat dan jalur perbaikan DNA. Gen-gen yang terlibat antara lain RAS, APC dan P53. Sel kehilangan kestabilan heterogenitas akibat mutasi terhadap mutasi kromosom no 17 dan 18 pada alel 1q, 4p, 5q, 6p, 6q, 8p, 9q, 18p and 22q. Terdapat pula mutasi pada gen APC sehingga terjadi ketidaksesuaian proses perbaikan DNA. Gen APC berfungsi sebagai gen supressor tumor yang bekerja memperkuat *adheren junction* dari sel. Mutasi akan menjadikan sel tumbuh secara tidak teratur. Akumulasi mutasi tersebut berakibat terjadinya displasia dini. DNA kemudian akan mengalami perubahan metilasi dini berakibat adenoma awal. Proses selanjutnya terjadi bila terdapat mutasi pada alel 12p maka terjadi aktivasi gen KRAS yang merupakan onkogen. Aktivasi ini memicu perkembangan lebih lanjut dari adenoma awal menjadi adenoma *intermediated*. Terjadi pula mutasi alel 18q yang menyebabkan inaktivasi gen DCC. Gen DCC berfungsi sebagai tumor supressor gen dengan mengendalikan proses kematian dan menghambat siklus sel pada fase G2. Inaktivasi ini berujung perkembangan sel kanker yang tidak terkendali dan terjadilah perkembangan adenoma lanjut. Selanjutnya bila terjadi mutasi gen p53 pada alel 17p, gen ini berfungsi sebagai regulator transkripsional yang mencegah sel membelah



lebih lanjut sebelum terjadi perbaikan dari DNA yang rusak dan mempersiapkan kematian sel bila DNA tidak dapat diperbaiki mengakibatkan sel kanker berkembang menjadi *carcinoma colorectal*.

Pengobatan yang sering dilakukan adalah pembedahan, radiasi, dan kemoterapi. Tindakan yang paling sering dilakukan adalah hemikolektomi kanan, kolektomi transversal, hemikolektomi kiri atau reseksi anterior, dan reseksi abdominoperineal. Pembedahan sangat berhasil bila dilakukan pada pasien yang tidak mengalami metastasis. Radiasi pra bedah hanya diberikan pada karsinoma *rectum*. Sementara itu, radiasi pasca bedah diberikan jika sel karsinoma telah menembus *tunika muscularis propria*, ada metastasis ke kelenjar limfa regional, atau apabila masih ada sisa-sisa sel karsinoma yang tertinggal akan tetapi belum ada metastasis jauh. Kemoterapi diberikan apabila ada metastasis ke kelenjar regional (Dukes C), tumor telah menembus muskularis propria (Dukes B) atau tumor setelah dioperasi kemudian residif kembali. Kemoterapi yang biasa diberikan pada penderita kanker *kolon* adalah kemoterapi ajuvan.

D. Tablet Salut Enterik

Tablet adalah sediaan padat yang kompak yang dibuat secara kempa cetak dalam bentuk tabung pipih atau sirkuler, kedua permukaannya datar atau cembung, mengandung satu jenis obat atau lebih dengan

atau tanpa zat tambahan. Zat tambahan ini berfungsi sebagai zat pengisi, zat pembasah, zat pengembang atau zat lain yang cocok ^[5]. Tablet disalut untuk berbagai alasan, antara lain untuk melindungi zat aktif dari pengaruh udara, kelembaban atau cahaya, menutupi rasa dan bau yang tidak enak, membuat penampilan lebih baik dan mengatur tempat pelepasan obat dalam saluran cerna ^[6].

Tablet salut enterik merupakan tablet yang disalut dengan lapisan yang tidak melarut atau hancur di lambung melainkan di usus supaya tablet dapat melewati lambung dan hancur serta diabsorpsi di usus ^[7]. Polimer yang banyak digunakan dengan tujuan salut enterik adalah selulosa asetil ptalat, polivinil asetil ptalat, dan akrilat ^[8]. Pada saat obat ditelan dan masuk ke dalam saluran pencernaan, ada beberapa obat yang dapat rusak atau inaktif karena cairan lambung atau dapat mengiritasi mukosa lambung. Obat-obat ini perlu dilapisi dengan salut enterik untuk melindungi inti tablet sehingga tidak hancur pada lingkungan asam lambung, mencegah kerusakan bahan aktif yang tidak stabil pada pH rendah, melindungi lambung dari efek iritasi dari obat tertentu dan memfasilitasi penghantaran obat yang diabsorpsi di usus ^[8]. Polimer penyalut umumnya menggunakan pelarut organik. Polimer yang sering digunakan untuk penyalut enterik adalah turunan akrilat, beberapa di antaranya dapat menggunakan air sebagai pelarut dan pembawa ^[9].

E. Mekanisme *Annonacin Acetogenin* Sebagai Anti Kanker Kolon Potensial

Daun tumbuhan sirsak mengandung senyawa kimia alkaloid dan non-alkaloid. Daun dan kayu tumbuhan ini merupakan sumber yang kaya akan alkaloid aporfin, di antaranya adalah senyawa anonain, roemerin, anolbin, xilopin, glaucin, norkoridin, norisokoridin, koridin, dan isokoridin^{[10][11]}.

Acetogenin adalah senyawa poliketida dengan struktur 30–32 rantai karbon tidak bercabang yang terikat pada gugus *5-methyl-2-furanone*. Rantai furan dalam gugus *hydrofuranone* pada C23 memiliki aktifitas sitotoksik, dan derivat *acetogenin* yang berfungsi sitotoksik adalah *asimicin*, *bulatacin*, dan *squamocin*. Daun sirsak mengandung 17 senyawa acetogenin yang bersifat sitotoksik^[12]. Annomuricin-E dan muricapentosin bersifat sitotoksik selektif terhadap karsinoma pankreatik (PACA-2) dan adenokarsinoma kolon (HT-29). Uji sitotoksitas dengan BST menunjukkan nilai ED₅₀ sebesar 6,68 x10⁻² mg/ml dan 7,10 x10⁻² mg/ml pada HT-29^[12].

Annonacin acetogenin adalah inhibitor kompleks NADH-*ubiquinone oxidoreductase* (kompleks I) pada sistem transpor elektron mamalia dan serangga. Apabila senyawa ini kontak atau masuk ke dalam tubuh maka akan menghalangi ikatan enzim NADH dengan sitokrom c-reduktase dan sitokrom kompleks sub unit I yang berada di dalam mitokondria. Akibatnya sel kehilangan energi dan pernafasan sel akan terhenti^[13]. *Annonacin acetogenin*

mampu memblokir mitokondria kompleks I (NADH-dehidrogenase), yang bertanggung jawab untuk konversi dari NADH ke NAD dan membangun gradien proton melalui membran dalam mitokondria. Hal ini secara efektif menonaktifkan kemampuan sel untuk menghasilkan ATP melalui jalur oksidatif. Akhirnya memaksa sel ke apoptosis atau nekrosis. Apoptosis adalah proses kematian sel terprogram dan nekrosis adalah kematian sel prematur, inilah yang menyebabkan kematian sel kanker.

F. Tablet Salut Enterik Ekstrak Etanol Dari Daun Sirsak Sebagai Antikanker Kolon

Ekstraksi adalah proses pemisahan suatu zat berdasarkan perbedaan kelarutannya terhadap dua cairan tidak saling larut yang berbeda. Prinsip ekstraksi adalah melarutkan senyawa polar dalam pelarut polar dan senyawa non polar dalam senyawa non polar. Metode ekstraksi bahan alam umumnya dengan maserasi yaitu metode ekstraksi yang sederhana dan mudah dilakukan dengan cara merendam sampel dalam pelarut organik. Pelarut organik akan menembus dinding sel dan masuk ke dalam rongga sel yang mengandung zat aktif sehingga zat aktif akan larut. Perbedaan konsentrasi antara larutan zat aktif di dalam sel sehingga larutan yang terpekat didesak keluar^[14]. Prinsip metode ekstraksi ini adalah didasarkan pada distribusi zat terlarut dengan perbandingan tertentu antara dua pelarut yang tidak saling bercampur seperti



benzen, karbon tetraklorida atau kloroform. Batasannya adalah zat terlarut dapat ditransfer pada jumlah yang berbeda dalam kedua fase pelarut^[15]. Mengekstraksi daun *A. murica* L dengan diklorometan (CH_2Cl_2) dengan ekstraksi soklet^[16]. *Asetogenin* diekstraksi dengan menggunakan etanol^[2].

Annonacin acetogenin berada dalam ekstrak etanol lalu dibuat granul dengan metode granulasi basah. Metode granulasi basah akan memperbaiki sifat alir dengan membentuk granul dan meningkatkan kompaktibilitas bahan sehingga menjadi lebih mudah ditablet. Granul dibentuk dengan jalan mengikat serbuk dengan suatu pengikat yang tergantung kelarutan dan komponen campuran.

Untuk menentukan titik akhir adalah dengan menekan massa pada telapak tangan, bila remuk dengan tekanan sedang maka diteruskan pengayakan basah untuk mengubah massa lembab menjadi kasar. Dalam hal ini digunakan pengayak yang berlubang besar agar granul lebih berkonsolidasi, meningkatkan banyaknya tempat kontak partikel, dan meningkatkan luas permukaan sehingga memudahkan pengeringan. Proses pengeringan dimaksudkan untuk menghilangkan pelarut dan mengurangi kelembaban sampai pada tingkat yang optimum. Keuntungan granulasi basah adalah meningkatkan kohesifitas dan kompaktibilitas serbuk sehingga diharapkan tablet yang dibuat dengan mengempa sejumlah granul pada tekanan kompresi tertentu

akan menghasilkan bentuk tablet yang bagus, keras, dan tidak rapuh, zat aktif yang kompaktibilitasnya rendah dalam dosis yang tinggi dibuat dengan metode granulasi basah karena jika digunakan metode cetak langsung memerlukan banyak eksipien sehingga berat tablet terlalu besar dan zat aktif yang larut dalam dosis kecil maka distribusi dan keseragaman zat aktif akan lebih baik kalau dicampurkan dengan larutan bahan pengikat. Formula tablet inti adalah ekstrak *annonacin acetogenin*, laktosa, avicel pH 102, aerosil 200, dan magnesium stearat. Suspensi penyalut enterik terdiri dari polimer salut enterik yaitu Eudragit® L30 D-55 dan zat aditif lainnya dengan formula adalah Eudragit® L30 D-55 14%, NaOH 1 N 0,2%, talkum 7%, trietil sitrat 1,4%, polietilenglikol 6000 (33%) 0,6%, titanium dioksida 1,4 %, tartrazine 0,4%, dan air 75%. Sejumlah Eudragit® L30 D-55 dimasukkan ke dalam *beaker glass*. Larutan natrium hidroksida 1N dimasukkan sedikit demi sedikit ke dalam Eudragit® L30 D-55 sambil diaduk dalam *homogenizer* pada kecepatan rendah selama 5 menit. Di tempat terpisah dibuat suspensi dari zat tambahan lainnya yaitu talkum, trietil sitrat, polietilen glikol 6000, titanium dioksida, tartazine, dan air dengan menggunakan alat *homogenizer* selama 20 menit. Ditambahkan suspensi (3) ke dalam campuran (2) dan *distirring* kembali selama 5 menit dengan kecepatan rendah. Suspensi penyalut enterik dari polimer Eudragit® L30 D-55 siap digunakan.

G. Cara Budidaya Tanaman Sirsak

Penanaman pohon sirsak dapat dilakukan dengan menumbuhkan dari benih. Semai dapat dipakai karena populasi yang tumbuh cukup seragam. Benih dapat ditanam langsung di ladang atau disemaikan dahulu di persemaian. Setelah berkecambah, semai itu dapat dipindahkan ke lapangan setelah enam sampai delapan bulan. Pemotongan separuh daun diperlukan untuk memindahtanamkan semai yang sebelumnya tidak ditumbuhkan dahulu dalam wadah. Jarak tanam sebaiknya antara 3 m x 4 m atau 4 m x 6 m. Lahan sekitar pohon sirsak sebaiknya terbebas dari gulma. Sirsak toleran terhadap keadaan tanah yang kering tetapi pohonnya akan meluruh jika terlalu banyak daun jika mengalami kekeringan yang berkepanjangan.

H. Langkah Strategis Implementasi Gagasan

Dalam hal pengimplementasian dibutuhkan pihak – pihak yang dapat membantu, antara lain :

Petani Sirsak

Seperti yang telah dijelaskan sebelumnya, tanaman Sirsak belum banyak dimanfaatkan dan dibudidayakan untuk pembuatan obat – obat herbal. Tanaman ini belum banyak dibudidayakan untuk pemanfaatan ekonomisnya. Dengan adanya petani yang menanam dan membudidayakan tanaman Sirsak ini, akan memudahkan perolehan sumber tanaman tersebut, untuk kemudian dimanfaatkan dan bernilai ekonomis tinggi.

Kalangan Akademisi

Kalangan akademisi merupakan pihak utama yang diharapkan mampu menjadi inisiator dalam pengembangan dan pemanfaatan bahan alam sebagai obat herbal yang penggunaannya cenderung jauh lebih aman dan efektif, utamanya dalam hal pengembangan daun sirsak sebagai obat herbal. Pihak inilah yang diharapkan mampu melaksanakan penelitian-penelitian yang terkait dengan pemanfaatan herbal, mengingat kalangan akademisi ini, khususnya mahasiswa telah dibekali dengan berbagai ilmu pengetahuan, sehingga dapat diterapkan untuk nantinya meningkatkan daya saing bangsa.

Industri Farmasi

Industri baik industri kecil ataupun menengah menjadi pihak penting dalam pengolahan dan pembuatan anti kanker kolon dari herbal ini. Hal ini terkait dengan penggunaan teknologi pada industri yang dapat mempermudah dalam memproduksi sediaan ini. Pengolahan yang mudah dan biaya produksi rendah membuat industri dapat memproduksi produk ini dalam jumlah besar sehingga bisa mendatangkan keuntungan yang cukup besar.

Pemerintah

Pemerintah turut berperan dalam upaya menjamin dan meningkatkan kesehatan masyarakat. Oleh karena itu pemerintah merupakan salah satu pihak penting sebagai pendukung kemudahan terlaksananya pemanfaatan bahan – bahan alam untuk peningkatan kesehatan masyarakat



Masyarakat

Terkait dengan produk yang dihasilkan berdasarkan penelitian dan pengolahan dengan teknologi terpercaya, masyarakat sebagai konsumen merupakan pihak yang dituju yang secara tidak langsung menjadi pihak yang turut membantu penyebaran produk ini sehingga digunakan oleh masyarakat luas, sehingga membantu tercapainya upaya untuk meningkatkan kualitas kesehatan masyarakat itu sendiri.

SARAN

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai pemanfaatan daun sirsak sebagai anti kanker kolon yang potensial
2. Perlu dilakukan penelitian tentang optimasi formulasi tablet salut enterik dari daun Sirsak sebagai antikanker kolon.

DAFTAR PUSTAKA

1. Steenis CG. Flora Voor de Scholen in Indonesie diterjemahkan oleh Sorjowinoto M. edisi VI. Jakarta : PT Pradnya Paramitha; 1975.
2. Alali FQ, XX Liu and JL Mc Laughlin. Annonaceous Acetogenins: Recent Progress J Nat Prod 1999; 62: 504–540.
3. Gale, Danielle. Rencana Asuhan Keperawatan Onkologi. Jakarta; 2000.
4. Brooker C. Kamus Saku Keperawatan. edisi 31. Jakarta : EGC;2001.
5. Anonim. Farmakope Indonesia. edisi III. Jakarta : Departemen Kesehatan Republik Indonesia;1979.
6. Anonim. Farmakope Indonesia. edisi IV. Jakarta : Departemen Kesehatan Republik Indonesia; 1995.
7. Ansel HC. Pengantar Bentuk sediaan Farmasi. Edisi 4. Jakarta : UI Press;1989.
8. Aulton ME. Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design. New York : Churchill Livingstone Inc;1988. P.248, 612-613, 669, 673-676.
9. Goeswin, Agoes. Penyalutan Tablet. Multi Karya Ilmu: Bandung; 1983.p.1-2, 6-7, 11, 73, 76. 1-2, 6-7, 11, 73, 76.
10. Achmad SA. Ilmu Kimia dan Kegunaan Tumbuh-Tumbuhan Obat Indonesia. Bandung: ITB; 2009.
11. Leboeuf M, Abouchacra ML, Sevent T, Cavé A. Alcaloides de *Albortisia papuana* Becc. *Mënispermacëes*. *Plant Med Phytother* 1982; 16 :280-291.
12. Kim, Geum-soog et al. Two New Mono-Tetrahydrofuran Ring Acetogenins, Annonuricin E and Muricapentocin, from the Leaves of *Annona muricata*. *J Nat Prod* 1998; 61, 432-436.
13. Loundershausen, MW Leicht, F Lieb, H Moeschler dan H Weiss. Annonins - Mode of Action of Acetogenins Isolated from *Annona Squamosa*. *Pest Sci* 1991; 33(4).
14. Cheong WJ. Determination Of Catechin Compounds In Korea Green Tea Infusions Under Various Extraction Conditions By High Performance Liquid Chromatography. Department of Chemistry and Institute of Basic Research, Inha University, *Bull. Korea chem.sec.2005.vol.26, no.5*.

15. Khopkar SM. Konsep Analitik Penerjemah: A. Saptorahardjo, Pendamping Agus Nurhadi. Jakarta: Universitas Indonesia (UI-Press);1990.
16. Melot A, Fall D, Gleye C, dan Champy P. Apolar Annonaceous Acetogenins from the Fruit Pulp of *Annona muricata*. www.mdpi.com/journal/molecules. Diakses pada 8 Maret 2010.



Abstrak :

Kandidiasis oral adalah infeksi oral yang paling umum diderita oleh sebagian besar anak-anak yang mengalami gizi buruk dan penurunan sistem imun yang disebabkan penyakit HIV/AIDS oleh karena itu prevalensi kandidiasis oral di Indonesia cukup tinggi. Kementerian Kesehatan (Kemkes) mencatat tahun ini hampir 60% (59.1%) dari masyarakat Indonesia menggunakan tanaman herbal sebagai terapi kesehatan. Salah satu tanaman yang dapat digunakan untuk obat tradisional adalah jarak cina (*Jatropha multifida* L.). Pengobatan menggunakan *Jatropha multifida* sering ditemukan pada banyak negara di dunia karena pandemik HIV/AIDS baru-baru ini. Ditemukan laporan bahwa masyarakat Nigeria mengembangkan jarak cina untuk pengobatan kandidiasis oral, tetapi hal ini jarang ditemukan di Indonesia.

Artikel ini disusun menggunakan metode tinjauan pustaka dengan tujuan pemberdayaan manfaat obat herbal yaitu getah daun jarak cina sebagai terapi kandidiasis oral. Berdasarkan penelitian Aladekomo dan Oyedeji pada tahun 2007, hilangnya lesi putih di lidah sebagai tanda penyembuhan kandidiasis oral terjadi setelah 24 jam pada pasien yang menggunakan getah jarak cina sedangkan dengan nistatin oral memerlukan waktu 48 jam sehingga dapat dikatakan bahwa *Jatropha multifida* efektif dalam pengobatan kandidiasis oral.

Kata kunci: *Jatropha multifida*, nistatin, lesi, infeksi

Abstract :

*Oral candidiasis is a common oral infection that affects most of children that suffer from an associated loss of appetite and immunosuppression due to the HIV/AIDS, as a result the case level of oral candidiasis in Indonesia is higher than before. In this year, Ministry of Health recorded almost 60% (59.1%) of Indonesian have been using herbs as a medical therapy. One of the plants that can be used for traditional medicine is "Jarak Cina" (*Jatropha multifida* L). The *Jatropha multifida* therapy is particularly relevant in the third world countries, because of the current HIV/AIDS pandemic. A report that found said that Nigerian develop a treatment for oral candidiasis by using jarak cina which is seldom found in Indonesia.*

*This paper used study literature method with the objective of familiarization of the herbs which “jarak cina” juice extract as candidiasis oral therapy. According to Aladekomo and Oyedeji research in 2007, clearance of the white lesions on the tongue was defined as cure and this was recorded within 24 hours in the patients on *Jatropha multifida* juice extracts, while those on oral Nystatin showed features of cure at 48 hours. *Jatropha multifida* is efficacious in the management of oral candidiasis.*

*Keywords: *Jatropha multifida*, nystatin, lesions, infection*



PENDAHULUAN

Tingginya tingkat gizi buruk dan kemiskinan berpengaruh pada tingginya tingkat prevalensi penyakit dan infeksi rongga mulut di Indonesia. Terdapat berbagai jenis penyakit yang menyerang jaringan lunak mulut. Salah satu penyakit pada jaringan lunak mulut dengan prevalensi yang tergolong tinggi di Indonesia adalah kandidiasis oral. Penyakit ini disebabkan oleh infeksi jamur, *Candida albicans*, yang merupakan salah satu spesies jamur yang paling berbahaya^[1]. Penggunaan antimikroba seperti flukonazol untuk terapi kandidiasis oral jangka panjang dapat menyebabkan resistensi dan iritasi berupa sariawan^[2]. Kandidiasis oral diklasifikasikan dalam tiga manifestasi klinis yang berbeda, yaitu; kandidiasis akut, kandidiasis kronis, dan *angular cheilitis*. Untuk itu dalam penatalaksanaannya diperlukan pemeriksaan dan penentuan diagnosa yang tepat berdasarkan gambaran klinis setiap lesi, anamnesis yang teliti, pemeriksaan laboratorium yang akurat oleh dokter gigi^[3].

Kementerian Kesehatan (Kemkes) mencatat tahun ini hampir 60% (59.1%) dari masyarakat Indonesia menggunakan tanaman herbal sebagai terapi kesehatan. Salah satu tanaman yang dapat digunakan untuk obat tradisional adalah jarak cina (*Jatropha multifida* L.). Jarak cina (*Jatropha multifida* L.) famili Euphorbiaceae adalah tanaman yang berupa semak halus dengan

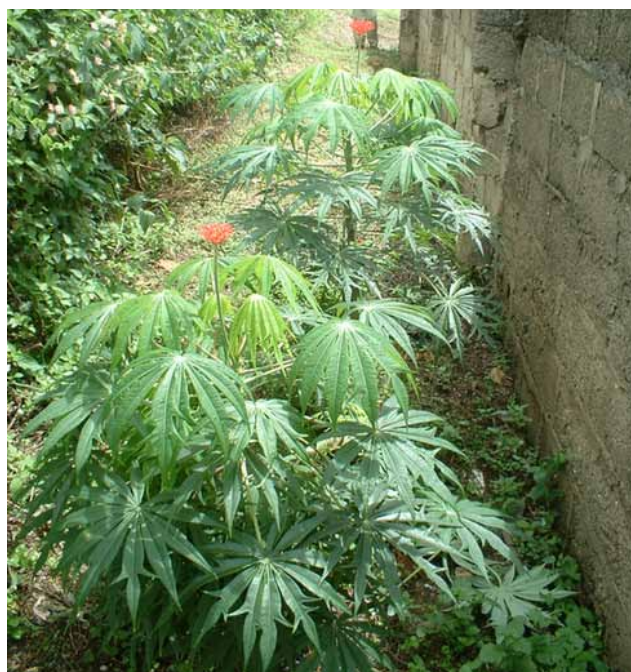
daun hijau gelap menjari, tinggi 6-8 kaki (1.8-3.1 m), dapat tumbuh sampai 20 kaki (6.1 m)^[4]. Jika batangnya patah, getah yang menyerupai air keruh akan mengalir keluar. Bunga majemuk (terletak di ujung cabang) berbentuk *malai* dengan mahkota bunga cerah berwarna merah. Buah berbentuk *kendaga* sedangkan biji berbentuk bulat^[5]. Masyarakat Inggris menyebut jarak cina dengan *coral plant*^[4] sedangkan masyarakat Indonesia lebih sering menyebutnya yodium^[6]. Tanaman ini tumbuh di daerah tropis dan subtropis pada tanah yang berdrainase baik^[4]. Daun jarak cina mengandung asam fenolat, terpenoid, alkaloid, saponin, dan flavonoid^[7]. Alkaloid, flavonoid, dan saponin memiliki kemampuan membunuh mikroba^[6]. Manfaat *Jatropha Multifida* Folium adalah untuk mengobati kandidiasis oral khususnya oleh masyarakat Nigeria, obat pencahar, mengobati *scabies* (kudis), *eczema*, gatal-gatal, dan disentri^[8,9]. Getah daun jarak cina efektif dalam mengobati kandidiasis oral yang prevalensinya di Indonesia cukup tinggi namun banyak masyarakat Indonesia yang belum menggunakan terapi getah daun jarak cina.

PEMBAHASAN

Prevalensi kandidiasis oral di Indonesia tinggi disebabkan gizi buruk di mana penyakit tersebut lebih sering diderita oleh anak-anak. Selain gizi buruk, kandidiasis oral diperburuk dengan penurunan sistem imun yang disebabkan

penyakit HIV/AIDS. Infeksi oral yang parah dapat menyebabkan kesulitan dalam menelan. Bila diikuti dengan infeksi esofagus dan saluran pencernaan dapat menyebabkan muntah dan diare. Akibat ketidaknyamanan tersebut maka kandidiasis oral diharapkan dapat segera disembuhkan. Penggunaan antimikroba seperti flukonazol untuk mengobati kandidiasis oral jangka panjang dapat menyebabkan resistensi dan iritasi berupa sariawan^[2] sehingga dilakukan upaya pencarian obat herbal yang efektif dan aman (efek sampingnya minimal atau bahkan tidak ada). Semenjak ditemukan laporan bahwa masyarakat Nigeria mengembangkan jarak cina (*Jatropha multifida* L.) untuk terapi kandidiasis oral^[10] maka mulai dilakukan penelitian kebenaran efek terapi jarak cina tersebut oleh beberapa orang.

Salah satu dari penelitian tersebut dilakukan oleh Aladekomo dan Oyedeji pada tahun 2007 yang membahas efek *Jatropha multifida* dalam mengobati kandidiasis oral pada anak-anak dibandingkan dengan nistatin suspensi yang merupakan obat lini pertama untuk kandidiasis oral. Metode penelitian dilakukan dua tahap yaitu diagnosis kandidiasis oral dan penggunaan getah jarak cina serta nistatin. Tahap pertama mukosa mulut atau lidah yang terdapat lesi diapus dengan spatula jika masih terdapat lesi putih yang permanen maka anak tersebut didiagnosis mengalami kandidiasis oral. Pasien secara acak dibagi menjadi dua kelompok yaitu penerima terapi getah daun jarak cina dan penerima nistatin suspensi oral^[10].



Gambar 1. Tanaman jarak cina (*Jatropha multifida* L.) (telah diolah kembali dari [10]).



Tabel 1. Terapi obat-obatan untuk kandidiasis oral (telah diolah kembali dari [2]).

Antifungi	Sediaan	Kegunaan ^a	Dosis/Durasi Terapi	Efek Samping Umum
<i>clotrimazole</i>	troche 10mg	OC	1 troche ditahan dalam mulut selama 15-20 menit untuk di-solusi lambat 4-5 kali sehari selama 7-14 hari	rasa berubah, mual ringan, muntah
nistatin	suspensi 100,00 IU/ml	OC	5 mL diminum 4 kali sehari selama 7-14 hari	mual ringan, muntah, diare
flukonazole	tablet 10mg	OC	100-200 mg per hari selama 7-14 hari	kejang saluran pencernaan, hepatitis (tidak umum)
		EC	100-400 mg per hari selama 7-14 hari	
itrakonazole	larutan 10 mg/mL ^b kapsul 100 mg	OC	100-200 mg (larutan) atau tablet 200 mg per hari selama 7-14 hari	kejang saluran pencernaan, tidak umum: hepatotoksik, CHF, edema paru (penggunaan jangka panjang) ^e
ketokomazole	tablet 200mg ^c	OC	200 mg per hari selama 7-14 hari	tersering adalah mual, muntah, perut nyeri, gatal, sakit kepala; efek endokrin, hepatotoksik (penggunaan jangka panjang)-peningkatan ALT/AST 2-10% parah (hepatitis, gagal ginjal) 1:10.000-1:2,000
		EC	400 mg per hari selama 14-21 hari	
amfoterisin B	suspensi 100 mg/mL ^d injeksi 50 mg	RC	1-5 mL diminum 4-5 kali sehari selama 7-14 hari	Oral: mual, muntah, diare (dosis tinggi)
		EC	infus IV 10-20 mg selama 10-14 hari atau lebih dari 21 hari	IV: demam, menggigil, keringat, gangguan elektrolit, penurunan sum-sum tulang

^a OC: kandidiasis orofaring, EC: kandidiasis esofagus, RC: kandidiasis saluran pernafasan

^b Larutan lebih disarankan dibanding kapsul; larutan diminum saat lambung kosong, kapsul diminum bersamaan dengan makanan-minuman asam

^c Lebih baik diminum bersamaan dengan minuman asam (minuman bersoda)

^d Suspensi tidak dijual, dibuat oleh apoteker

^e Lihat diskusi dibawah onychomycosis

Pengobatan dengan jarak cina dilakukan dengan cara pencucian daun hingga bersih kemudian pengeringan di udara. Kapas digunakan untuk menyerap cairan yang keluar dari goresan daun atau batang daun kemudian dioleskan secara lembut ke dalam mulut pada bagian yang mengalami lesi dan kapas tersebut dilekatkan dengan menggunakan *patch*. *Saliva* (air liur), dan mulut dibersihkan. Pengobatan dengan *patch*, dan kapas yang telah digunakan dibuang dan mulut dibersihkan. Pengobatan dengan nistatin suspensi dosis 100,000 IU secara oral selama 6 jam, dengan selang waktu 1 minggu. Dilakukan pencatatan waktu hilangnya lesi putih setelah pemberian baik nistatin maupun getah jarak cina. Hasilnya adalah pada pemberian getah daun jarak cina, lesi putih hilang 24 jam setelah

pemberiaan tunggal sedangkan pada nistatin suspensi secara oral setelah 48 jam (penggunaan nistatin sebanyak 8 kali sebesar 100,000 IU) dan tidak ditemukan adanya efek samping pada penggunaan keduanya. Perlu diperhatikan bahwa buah jarak cina mengandung toksin seperti toxalbumin ricin yang dapat menyebabkan diare, dehidrasi, *shock*, kardiotoksik, hemolitik dan hepatitis^[10].



Gambar 2. Pemberian dosis tunggal jarak cina (telah diolah kembali dari [10])

KESIMPULAN

Getah daun jarak cina (*Jatropha multifida* L.) efektif dalam mengobati kandidiasis oral dengan mekanisme yang belum diketahui. Efek antimikroba kemungkinan dikarenakan zat yang terkandung dalam daun yaitu alkaloid, flavonoid maupun saponin. Selain itu terapi jarak cina ini aman karena tidak ditemukan adanya efek samping pada penelitian. Jika dibandingkan dengan nistatin, getah jarak cina mengobati kandidiasis oral lebih cepat dan efisien (karena jarak cina hanya perlu digunakan sekali).

SARAN

Saran dari penulis ialah hendaknya dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai kandungan getah daun jarak cina sebagai antimikroba yang mengobati kandidiasis oral dan pengembangan ekstraksi serta pembuatan bentuk sediaan oral yang lebih baik (lebih komersial). Potensi jarak cina (*Jatropha multifida* L.) hendaknya terus dikembangkan dan diteliti lebih dalam agar dapat memajukan dunia kefarmasian di Indonesia. Penyuluhan kepada masyarakat Indonesia mengenai kegunaan getah daun jarak cina dalam mengobati kandidiasis oral perlu diadakan. Spesies tanaman ini hendaknya dilestarikan agar kekayaan alam Indonesia yang bermanfaat sebagai obat semakin tereksplorasi dan semakin luas digunakan.

DAFTAR RUJUKAN

- [1]. Idtesis. Efek Antijamur dari Kitosan dengan Perbedaan Derajat Deasetilasi terhadap *Candida albicans* (Penelitian Eksperimental Laboratorik). Jasa Pembuatan Skripsi dan Tesis [serial online] Jun [cited 2012 Jul 26]. Available from: URL: HYPERLINK: <http://idtesis.com/efek-anti-jamur-dari-kitosan-dengan-perbedaan-derajat-deasetilasi-terhadap-candida-albicans-penelitian-eksperimental-laboratorik/>.



- [2]. Joseph TD, et al, editors. *Pharmacotherapy: A Pathofisiologic Approach*. 6th ed. New York: McGraw-Hills Companies, Inc. 2002; 2152-2153.
- [3]. Mikyal AR, Wilda HL. *Penatalaksanaan Penderita Kandidiasis Oral*. Medan: USU Institutional Repository [serial online] 2008 Jun [cited 2012 Jul 26]. Available from: URL: HYPERLINK: <http://repository.usu.ac.id/handle/123456789/7953>.
- [4]. Steve C. *Jatropha multifida*. Floridata.com [serial online] 2003 [cited 2012 Jul 25]. Available from: URL: HYPERLINK: http://www.floridata.com/ref/j/jatr_mul.cfm.
- [5]. Asosiasi Herbalis Nusantara. *Jatropha multifida L*. HerbalisNusantara.com [serial online] 2011 [cited 2012 Jul 26]. Available from: URL: HYPERLINK: <http://www.herbalisnusantara.com/tanamanobat/1-161.pdf>
- [6]. Daya Antibakteri Getah Jarak Cina (*Jatropha multifida L.*) terhadap pertumbuhan *Staphylococcus aureus* dan *Streptococcus mutans* secara In Vitro [editorial]. Skripsi-Tesis.com [serial online] 2011 [cited 2012 Jul 26]. Available from: URL: HYPERLINK: <http://www.skripsi-tesis.com/09/26/daya-antibakteri-getah-jarak-cina-jatropha-multifida-l-terhadap-pertumbuhan-staphylococcus-aureus-dan-streptococcus-mutans-secara-in-vitro-pdf-doc.htm>.
- [7]. Dina Y. Pengaruh ekstrak daun jarak cina (*Jatropha multifida*) terhadap pertumbuhan bakteri *Escherichia coli* dan *Bacillus subtilis*. Indonesian Scientific Journal Database [serial online] 2001 [cited 2012 Jul 25]. Available from: URL: HYPERLINK: <http://isjd.pdii.lipi.go.id/index.php/Search.html?act=tampil&id=28735&idc=14>.
- [8]. Francisco MB. Mana “*Jatropha multifida*”. Stuartxchange.org [serial online] 2011 Oct [cited 2012 Jul 25]. Available from: URL: HYPERLINK: <http://www.stuartxchange.org/Mana.html>.
- [9]. J.L.C.H. van Valkenburg and N. B., editor. *Plant Resources of South East Asia 2002; 12 (2) Medicinal and Poisonous Plants 2*. Bogor, Indonesia, Prosea Foundation.
- [10]. A.T. Adesola, O.O. Adetunji. The Efficacy Of *Jatropha Multifida* In The Management Of Oral Candidiasis: A Preliminary Study. *The Internet Journal of Alternative Medicine* [serial online]. 2007 [cited 2012 Jul 26]; 4(1). DOI: 10.5580/23e. Available from: URL: HYPERLINK: <http://www.ispub.com/journal/the-internet-journal-of-alternative-medicine/volume-4-number-1/the-efficacy-of-jatropha-multifida-in-the-management-of-oral-candidiasis-a-preliminary-study.html>.

www.bimfi.bimkes.org

Organized by:



IKATAN SENAT
MAHASISWA FARMASI
SELURUH INDONESIA

Supported by:



UNIVERSITAS
INDONESIA



DIREKTORAT
PENDIDIKAN TINGGI