

BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Keanekaragaman hayati Indonesia

Indonesia merupakan negara kepulauan yang sangat luas, mempunyai kurang lebih 35.000 pulau yang besar dan kecil dengan keanekaragaman jenis flora dan fauna yang sangat tinggi. Di Indonesia diperkirakan terdapat 100 sampai dengan 150 famili tumbuh-tumbuhan, dan dari jumlah tersebut sebagian besar mempunyai potensi untuk dimanfaatkan sebagai tanaman industri, tanaman buah-buahan, tanaman rempah-rempah dan tanaman obat-obatan (Nasution, 1992).

Keanekaragaman hayati menurut *World Wildlife Fund* dalam Indrawan dkk. (2007) adalah jutaan tumbuhan, hewan dan mikroorganisme, termasuk yang mereka miliki, serta ekosistem rumit yang mereka bentuk menjadi lingkungan hidup. Keanekaragaman hayati dapat digolongkan menjadi tiga tingkat, yaitu :

1. Keanekaragaman spesies. Hal ini mencakup semua spesies di bumi, termasuk bakteri dan protista serta spesies dari kingdom bersel banyak (tumbuhan, jamur, hewan, yang bersel banyak atau multiseluler)
2. Keanekaragaman genetik. Variasi genetik dalam satu spesies baik diantara populasi-populasi yang terpisah secara geografis, maupun diantara individu-individu dalam satu populasi.
3. Keanekaragaman komunitas. Komunitas biologi yang berbeda serta asosiasinya dengan lingkungan fisik (ekosistem) masing-masing.

Ketiga tingkatan keanekaragaman hayati itu diperlukan untuk kelanjutan kelangsungan hidup di bumi dan penting bagi manusia. Keanekaragaman spesies menggambarkan seluruh cakupan adaptasi ekologi, serta menggambarkan evolusi spesies terhadap lingkungan tertentu.

Keanekaragaman hayati merupakan sumberdaya hayati dan sumberdaya alternatif bagi kehidupan manusia. Sebagai negara *mega-biodiversity*, berdasarkan keanekaragaman jenis menurut Supriatna (2008) Indonesia menempati urutan papan atas, yakni :

- Urutan kedua setelah Brazil untuk keanekaragaman mamalia, dengan 515 jenis, yang 39% diantaranya merupakan endemik
- Urutan keempat untuk keanekaragaman reptil (511 jenis, 150 endemik).
- Urutan kelima untuk keanekaragaman burung (1531 jenis, 397 endemik) bahkan khusus untuk keanekaragaman burung paruh bengkok, Indonesia menempati urutan pertama (75 jenis, 38 endemik)

- Urutan keenam untuk keanekaragaman amfibi (270 jenis, 100 endemik)
- Urutan keempat dunia untuk keanekaragaman dunia tumbuhan (38000 jenis)
- Urutan pertama untuk tumbuhan palmae (477 jenis, 225 endemik)
- Urutan ketiga untuk keanekaragaman ikan tawar (1400 jenis) setelah Brazil dan Colombia.

2.2 Obat Herbal dan Fitofarmaka

Hingga akhir tahun 2010, Indonesia dilaporkan dihuni oleh lebih dari 200 juta jiwa, memiliki lebih kurang 30.000 spesies tumbuhan dan 940 spesies di antaranya termasuk tumbuhan berkhasiat (180 spesies telah dimanfaatkan oleh industri jamu tradisional) merupakan potensi pasar obat herbal dan fitofarmaka. Penggunaan bahan alam sebagai obat tradisional di Indonesia telah dilakukan oleh nenek moyang kita sejak berabad-abad yang lalu terbukti dari adanya naskah lama pada daun lontar Husodo (Jawa), Usada (Bali), Lontarak pabbura (Sulawesi Selatan), dokumen Serat Primbon Jampi, Serat Racikan Boreh Wulang nDalem dan relief candi Borobudur yang menggambarkan orang sedang meracik obat (jamu) dengan tumbuhan sebagai bahan bakunya. Obat herbal telah diterima secara luas di negara berkembang dan di negara maju (Sampurno, 2002).

Menurut WHO (Badan Kesehatan Dunia) hingga 65% dari penduduk negara maju dan 80% dari penduduk negara berkembang telah menggunakan obat herbal. Faktor pendorong terjadinya peningkatan penggunaan obat herbal di negara maju adalah usia harapan hidup yang lebih panjang pada saat prevalensi penyakit kronik meningkat, adanya kegagalan penggunaan obat modern untuk penyakit tertentu di antaranya kanker serta semakin luas akses informasi mengenai obat herbal di seluruh dunia. Pada tahun 2000 diperkirakan penjualan obat herbal di dunia mencapai US\$ 60 milyar.

WHO merekomendasi penggunaan obat tradisional termasuk herbal dalam pemeliharaan kesehatan masyarakat, pencegahan dan pengobatan penyakit, terutama untuk penyakit kronis, penyakit degeneratif dan kanker. Hal ini menunjukkan dukungan WHO untuk *back to nature* yang dalam hal tertentu lebih menguntungkan. Untuk meningkatkan selektifan pengobatan dan mengurangi pengaruh musim dan tempat asal tanaman terhadap efek, serta lebih memudahkan dalam standardisasi bahan obat maka zat aktif diekstraksi lalu dibuat sediaan fitofarmaka atau bahkan dimurnikan sampai diperoleh zat murni Di Indonesia, dari tahun ke tahun terjadi peningkatan industri obat tradisional, menurut data dari Badan Pengawas Obat dan Makanan sampai tahun 2002 terdapat 1.012 industri obat tradisional yang memiliki izin usaha industri yang terdiri dari 105 industri berskala besar dan 907 industri berskala kecil. Karena banyaknya variasi sediaan bahan alam maka untuk memudahkan

pengawasan dan perizinan maka Badan POM mengelompokkan dalam sediaan jamu, sediaan herbal terstandar dan sediaan fitofarmaka. Persyaratan ketiga sediaan berbeda yaitu untuk jamu pemakaiannya secara empirik berdasarkan pengalaman, sediaan herbal terstandar bahan bakunya harus distandardisasi dan sudah diuji farmakologi secara eksperimental sedangkan sediaan fitofarmaka sama dengan obat modern bahan bakunya harus distandardisasi dan harus melalui uji klinik (Sampurno, 2002).

Dengan melihat jumlah tanaman di Indonesia yang berlimpah dan baru 180 tanaman yang digunakan sebagai bahan obat tradisional oleh industri maka peluang bagi profesi kefarmasian untuk meningkatkan peran sediaan herbal dalam pembangunan kesehatan masih terbuka lebar. Standardisasi bahan baku dan obat jadi, pembuktian efek farmakologi dan informasi tingkat keamanan obat herbal merupakan tantangan bagi farmasis agar obat herbal semakin dapat diterima oleh masyarakat luas (Sukandar, 2006).

2.3 Sainifikasi jamu

Sainifikasi Jamu adalah upaya dan proses pembuktian ilmiah jamu melalui penelitian berbasis pelayanan kesehatan. Tujuan adalah untuk memberikan landasan ilmiah (*evidence based*) penggunaan jamu secara empiris melalui penelitian berbasis pelayanan kesehatan karena para dokter dan Ikatan Dokter Indonesia (IDI) telah amat kuat keinginannya bersama ilmuwan/ akademisi mengangkat jamu sebagai *icon* **Sehat, Bersama Rakyat**. Mendorong terbentuknya jejaring dokter atau dokter gigi dan tenaga kesehatan lainnya sebagai peneliti dalam rangka upaya preventif, promotif dan paliatif melalui penggunaan jamu. Juga untuk meningkatkan kegiatan penelitian kualitatif terhadap pasien dengan penggunaan jamu. Selain itu untuk meningkatkan penyediaan jamu yang aman, memiliki khasiat nyata yang teruji secara ilmiah, dan dimanfaatkan secara luas baik untuk pengobatan sendiri maupun dalam fasilitas pelayanan kesehatan. Ruang lingkup saintifikasi jamu meliputi upaya preventif, promotif, rehabilitatif dan paliatif (Depkes, 2010).

Menurut Menkes, Jawa Tengah, adalah tempatnya banyak pabrik jamu besar dan gudangnya sekaligus simbol dari eksisnya penjual jamu tradisional yang ribuan jumlahnya. Hal ini harus diapresiasi, dilindungi dan ditingkatkan mutu jamunya. “Jawa Tengah, juga lokasi satu-satunya Balai Besar Tanaman Obat dan Obat Tradisional Depkes di Tawangmangu yang mengkoleksi ribuan tanaman obat tradisional yang berpotensi untuk dikembangkan menjadi devisa Negara. Jawa Tengah juga dikenal sebagai sumber budaya nasional yang merupakan puncak kearifan lokal (*local genius*) bangsa hingga saat ini, ujar Menkes (Kompas, 2010).

2.4 Hasil-hasil penelitian pengusul yang relevan & telah dipublikasikan

Peneliti mulai tahun 2003 telah melakukan penelitian tentang penemuan bahan obat dari alam yang merupakan tumbuhan endemik Indonesia. Pada tahun 2003 s.d 2007, peneliti telah melakukan penelitian tentang isolasi dan karakterisasi senyawa-senyawa oligomer resveratrol dari empat tumbuhan Dipterocarpus Indonesia. Dari empat spesies Dipterocarpus, yaitu *D. intricatus*, *D. retusus*, *D. hasseltii* dan *D. elongatus*, berhasil diisolasi 31 senyawa oligomer resveratrol dan salah satu diantaranya, yaitu hopeafenol sangat kuat efek sitotoksiknya terhadap sel murin leukemia P388. Sebagian besar hasil penelitian telah dipublikasikan dalam jurnal nasional terakreditasi dan internasional (Muhtadi, 2007; Muhtadi, dkk., 2006; Muhtadi, dkk., 2006a, Muhtadi, dkk., 2006b; Muhtadi, dkk., 2005).

Pada tahun 2008 dan 2009, peneliti melanjutkan penelitian tentang penemuan senyawa yang bersifat sitotoksik terhadap kulit kayu Keruing Pungguh (*Dipterocarpus confertus* Sloot). Telah dipisahkan 5 (lima) senyawa murni hasil isolasi dari ekstrak metanol kulit batang *Dipterocarpus confertus* Sloot, yaitu senyawa β -sitosterol, asam betulinat, asam 5-hidroksi-2-metoksi benzoat, asam sinamat, dan α -viniferin. Hasil pengujian sitotoksitas terhadap sel murin leukemia P388, menunjukkan bahwa senyawa asam sinamat dan asam betulinat sangat aktif dengan nilai IC_{50} masing-masing sebesar 2,25 dan 5,1 $\mu\text{g/mL}$ (Muhtadi, dkk., 2009a; Muhtadi, dkk., 2009).

Dari penelitian terakhir yang dibantu oleh beberapa mahasiswa terhadap kulit dan biji buah beberapa tumbuhan asli Indonesia; kelengkeng, rambutan, jeruk manis dan durian diperoleh hasil bahwa fraksi etil asetat dari kulit dan biji kelengkeng memiliki aktivitas antioksidan cukup tinggi pada uji DPPH dengan nilai $IC_{50} = 9,23 \mu\text{g/ml}$, dengan vitamin E sebagai pembanding ($IC_{50} = 8,88 \mu\text{g/ml}$) (Annida, 2011). Fraksi etil asetat kulit buah rambutan memiliki aktivitas antioksidan lebih tinggi dibandingkan dengan vitamin E dengan nilai $IC_{50} = 4,29 \mu\text{g/mL}$, sedangkan vitamin E sebesar 8,48 $\mu\text{g/mL}$ (Khasanah, 2011). Ekstrak etanol 50% kulit jeruk manis mempunyai aktivitas antibakteri terhadap *S. aureus* dan *E. coli* multiresisten dengan nilai Kadar Bunuh Minimal (KBM) masing-masing 6% dan 8%, dan memiliki efek toksik terhadap *Artemia salina* Leach dengan nilai $LC_{50} 77,19 \mu\text{g/mL}$ (Wijiastuti, 2011). Ekstrak etanol, fraksi kloroform dan etil asetat dari kulit buah durian memiliki aktivitas antioksidan cukup tinggi dengan nilai IC_{50} secara berturut-turut adalah 61,57; 32,49 dan 17,13 $\mu\text{g/mL}$, kadar fenoliknya (GAE) 71,75; 113,93 dan 150,03 mg/g sampel dan kadar flavonoidnya (RE) 64,82; 211,15 dan 212,67 mg/g sampel (Batubara, 2011).

Sebagian besar dari ekstrak dan fraksi-fraksi yang diperoleh dari “limbah” kulit dan biji buah kelengkeng, rambutan, jeruk dan durian, menunjukkan aktivitas farmakologi yang potensial sebagai antioksidan, antibakteri dan sitotoksik. Informasi ini memberikan petunjuk adanya peluang penelitian dan pemanfaatan lebih lanjut dari senyawa-senyawa yang terkandung dalam ekstrak dan fraksi-fraksinya untuk bahan obat herbal, khususnya untuk pengobatan penyakit-penyakit degeneratif (kanker, diabetes, asam urat, kolesterol, dll).

2.5 Radikal bebas, Antioksidan dan Potensinya sebagai Kemopreventif Kanker

a) Radikal Bebas

Istilah radikal bebas merujuk ke atom atau gugus atom apa saja yang memiliki satu atau lebih elektron tak berpasangan sehingga bersifat sangat reaktif. Suatu radikal bebas biasanya dijumpai sebagai zat antara yang tidak dapat diisolasi, berusia pendek dan berenergi tinggi (Fessenden dan Fessenden, 1986). Beberapa contoh radikal bebas antara lain: anion superoksida ($O_2^{\bullet-}$), radikal hidroksil (OH^{\bullet}), nitril oksida (NO^{\bullet}), singlet oksigen (1O_2), radikal alkoksil (RO^{\bullet}), radikal peroksil (ROO^{\bullet}) dan radikal semikuinon ($Q^{\bullet-}$) (Larson, 1997 *cit* Windono *et al.*, 2001; Caballero, 2006)

Timbulnya radikal bebas di dalam tubuh dapat terjadi karena adanya proses metabolisme, terutama reaksi dengan oksigen (reaksi oksidasi). Proses oksidasi merupakan suatu reaksi yang normal dan kontinyu dan dapat meningkat karena adanya *stress*, merokok, alkohol, sinar matahari dan polusi (Tjay dan Rahardja, 2002; Anonim, 2008). Radikal bebas yang terbentuk dari reaksi tersebut dibutuhkan untuk oksidasi lipida, membantu perombakan obat dan zat beracun serta memiliki arti penting pada ketahanan terhadap jasad renik (Tjay dan Rahardja, 2002). Meskipun dibutuhkan tubuh, paparan dan pembentukan radikal bebas yang berlebih juga tidak baik. Radikal bebas dapat mengambil elektron-elektron molekul lain dan berakibat pada kerusakan membran sel, protein, lemak dan DNA. Hal ini dapat mengakibatkan penyakit-penyakit seperti penyakit jantung, liver dan kanker (Anonim, 2008).

b) Antioksidan

Suatu senyawa yang digunakan untuk menghambat autoksidasi disebut

antioksidan. Senyawa ini bekerja menghambat suatu reaksi radikal bebas dan kadang-kadang dirujuk sebagai suatu penangkap radikal bebas. Kerja yang lazim dari suatu inhibitor radikal-bebas ialah bereaksi dengan radikal bebas reaktif membentuk radikal bebas tak reaktif dan relatif stabil (Fessenden dan Fessenden, 1986).

Berdasarkan mekanisme kerjanya, antioksidan dapat dikelompokkan menjadi tiga kelompok, yaitu:

1. Antioksidan primer (antioksidan endogen atau antioksidan enzimatis). Contohnya enzim peroksidase dismutase, katalase dan glutathion peroksidase. Enzim-enzim ini mampu menekan atau menghambat pembentukan radikal bebas dengan cara memutus reaksi berantai dan mengubahnya menjadi produk stabil. Reaksi ini disebut sebagai *chain-breaking-antioxidant*.
2. Antioksidan sekunder (antioksidan eksogen atau antioksidan non enzimatis). Contoh antioksidan sekunder ialah vitamin E (Gambar 2), vitamin C, β -karoten, isoflavon, asam urat, bilirubin dan albumin. Senyawa-senyawa ini dikenal sebagai penangkap radikal bebas (*scavenger free radical*), kemudian mencegah amplifikasi radikal.
3. Antioksidan tersier, misalnya enzim DNA-repair, metionin sulfoksida reduktase, yang berperan dalam perbaikan biomolekul yang disebabkan oleh radikal bebas (Hernani dan Rahardjo, 2005).

Antioksidan juga biasa dipakai untuk mengawetkan produk makanan, minuman, farmasi dan kosmetik (Hernani dan Rahardjo, 2005). Antioksidan harus sesegera mungkin ditambahkan pada lemak, minyak dan produk makanan untuk menghasilkan manfaat yang maksimal sebab penambahan antioksidan ke dalam lemak dan minyak yang telah mengandung substansi peroksida akan mengurangi kinerja antioksidan itu sendiri. Antioksidan tidak dapat memperbaiki lemak atau minyak yang telah teroksidasi (Nollet, 2000). Contoh antioksidan yang sering digunakan adalah BHT (*butylated hydroxytoluene*) dan BHA (*butylated hydroxyanisole*), keduanya merupakan antioksidan sintetik (Ege, 1994).

c) Antioksidan berpotensi sebagai kemopreventif kanker

Sebuah hipotesis untuk pengaruh radikal bebas terhadap kanker diuraikan oleh Harman pada tahun 1962 yang menyarankan bahwa untuk mengurangi tingkat kerusakan yang disebabkan oleh radikal bebas melalui tiga perubahan pola makan: (i) pengurangan kalori, yaitu, menurunkan tingkat reaksi radikal bebas yang timbul dalam perjalanan dari metabolisme normal, (ii) mengurangi komponen makanan yang cenderung untuk meningkatkan tingkat reaksi radikal bebas (misalnya, lemak tak jenuh ganda), dan (iii) suplemen diet dengan satu atau lebih reaksi radikal bebas inhibitor (antioksidan). Antioksidan bertindak sebagai pemulung radikal bebas dan mampu menghentikan reaksi radikal. Senyawa fenolik antioksidan *butylated hydroxytoluene* (BHT), dan karotenoid beta-karoten, memiliki aktivitas mempengaruhi *photocarcinogenesis*. Tingkat reaksi bimolekular antara radikal dengan BHT rendah, sedangkan beta-karoten sangat reaktif. Namun, keduanya mampu menghambat reaksi efisien peroksidasi lipid di membran biologis. Data klinis dan eksperimental terakhir menunjukkan bahwa suplementasi dari sistem pertahanan yang kompleks dan rumit seimbang dengan antioksidan alami dengan satu atau lebih antioksidan sebagai strategi pencegahan kanker (Black, 2002).

Menurut Valko *et.al.* (2006) oksigen radikal bebas, lebih umum dikenal sebagai spesies oksigen reaktif (ROS) bersama dengan spesies nitrogen reaktif (RNS) diketahui memainkan peran ganda sebagai bahan yang dapat merusak dan bermanfaat. Karakter "bermuka dua" dari ROS diperkuat oleh semakin banyak bukti bahwa ROS di dalam sel bertindak sebagai utusan sekunder pada kaskade sinyal intraselular, yang mendorong dan memelihara fenotip onkogenik sel kanker, pada sisi lain ROS juga dapat menginduksi penuaan selular dan apoptosis dan karenanya dapat berfungsi sebagai anti-tumorigenik. Produksi kumulatif ROS / RNS baik yang berasal dari endogen atau eksogen disebut stres oksidatif. Stres oksidatif menyebabkan ketidakseimbangan redoks seluler yang diketahui menyebabkan berbagai sel kanker, ketidakseimbangan redoks demikian dapat berhubungan dengan rangsangan onkogenik. Mutasi DNA merupakan langkah penting dari karsinogenesis dan tingkat peningkatan lesi DNA oksidatif (8-OH-G) telah dicatat dalam berbagai tumor, merupakan faktor utama kerusakan DNA dan menjadi penyebab kanker.

Antioksidan juga berhubungan dengan beberapa penyakit degeneratif lainnya. Berikut beberapa artikel yang menjelaskan bahwa antioksidan sangat bermanfaat dalam mengobati dan mengurangi resiko penyakit-penyakit degenerative, diantaranya senyawa antioksidan dilaporkan mampu meningkatkan produksi insulin (Tiedge *et.al.*, 1997); senyawa antioksidan dapat meningkatkan kerentanan terhadap kerusakan oksidatif dan resiko komplikasi diabetes

(Maxwell *et.al.*, 1997), antioksidan alami dapat mengurangi resiko penyakit jantung koroner (kardiovaskular), terutama dari golongan senyawa flavonoid (Tandon *et.al.*, 2005).

Sehubungan dengan hasil uji pendahuluan terhadap limbah yang berasal dari kulit dan biji buah tumbuhan asli Indonesia sangat poten dalam uji antioksidan dengan metode DPPH, maka peluang pemanfaatan ekstrak dan fraksi dari beberapa ‘limbah’ buah tersebut untuk digunakan sebagai bahan obat herbal sangat terbuka. Hasil penelitian secara keseluruhan akan diperoleh landasan ilmiah yang kuat, data uji praklinik, standarisasi ekstrak, penentuan *chemical marker* (senyawa aktifnya), uji toksisitas, formulasi sediaan dan produk obat herbal terstandar dapat dihasilkan.