

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Kanker merupakan istilah umum yang dipakai untuk menyebut semua jenis tumor ganas. Tumor ganas merupakan tumor yang menyebar ke bagian lain tubuh dan menyerang organ serta jaringan lain sehingga terjadi penghancuran sel normal (Nafrialdi dan Gan, 2008). Penyakit ini menempati peringkat kedua sebagai penyebab kematian (Anderson, 2001). Kanker payudara merupakan tumor yang paling banyak ditemukan pada wanita sebanyak 24.000 terdiagnosis kanker payudara di Inggris tiap tahunnya dan 15.000 meninggal karena penyakit ini (Davey, 2005). Kecepatan kanker payudara menempati peringkat kedua dari berbagai jenis kanker (Dalimarta, 2004).

Upaya pengobatan kanker dapat dilakukan dengan pembedahan, radiasi, kemoterapi, dan pemberian hormon-hormon terapi (Di Piro *et al.*, 2005). Pengobatan kanker membutuhkan biaya yang mahal selain itu, selektivitas obat-obatan antikanker yang digunakan rendah (Katzung, 1995) ataupun karena patogenesis kanker itu sendiri belum jelas (Di Piro *et al.*, 2005). Saat ini, negara-negara berkembang termasuk Indonesia terus mengembangkan penggunaan obat-obat tradisional herbal agar lebih aman dan efektif untuk pengobatan kanker (Macabeo *et al.*, 2008).

Salah satu tanaman obat di Indonesia yang menarik untuk diteliti sebagai antikanker adalah maitan (*Lunasia amara* Blanco). Maitan merupakan tumbuhan

asli Indonesia yang hanya tersebar di daerah Jawa Timur, Sulawesi, Papua, Borneo, sedikit tersebar pada Negara Filipina, dan *northern Queensland*. Masyarakat sering menggunakan daun maitan untuk segala macam pengobatan, seperti pengobatan penyakit jantung, pengobatan antiinflamasi, mengobati iritasi pada mata, penangkal racun, malaria, sakit kulit, dan yang paling terkenal yaitu digunakan sebagai obat diabetes dan aprodisiaka.

Penelitian tentang tanaman maitan yang telah dilakukan yaitu adanya kandungan alkaloid yang mempunyai efek antibakteri, anti TBC, menguatkan otot jantung, dan aprodisiaka (obat kuat lelaki). Alkaloid lunakridin yang terkandung pada *Lunasia amara* Blanco memiliki aktivitas menghambat *Mycobacterium smegmatis* ATCC 607 yang merupakan agen penyebab TBC (Macabeo *et al.*, 2008). Ekstrak airnya memiliki efek sitotoksik terhadap sel HeLa dan sel H226 (Prescott *et al.*, 2006). Alkaloid 2'-*O*-trifluoroacetyl lunacridine yang diisolasi dari daun *Lunasia amara* Blanco dapat menyebabkan apoptosis pada sel HeLa dan memiliki aktivitas sitotoksik terhadap sel P388 murine leukemia dengan IC₅₀ 39,52 µg/ml (Macabeo *et al.*, 2008; Subehan dan Zubair, 2010). Penelitian ini dilakukan untuk menggali kemampuan ekstrak etanol daun maitan dalam peranannya sebagai obat herbal kanker. Uji sitotoksik daun maitan (*Lunasia amara* Blanco) dilakukan terhadap sel kanker payudara yang merupakan salah satu penyebab kematian pada wanita. Jenis kanker payudara yang digunakan yaitu sel T47D.

B. Perumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang diatas, dapat dirumuskan permasalahan, sebagai berikut:

1. Golongan senyawa apa yang terdapat dalam ekstrak etanol daun maitan (*Lunasia amara* Blanco)?
2. Apakah ekstrak etanol daun maitan (*Lunasia amara* Blanco) mempunyai efek sitotoksik terhadap sel kanker payudara T47D?

C. Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah:

1. Mengetahui golongan senyawa yang terdapat dalam ekstrak etanol daun maitan (*Lunasia amara* Blanco) menggunakan metode skrining fitokimia dan kromatografi lapis tipis.
2. Menentukan efek sitotoksik ekstrak etanol daun maitan (*Lunasia amara* Blanco) terhadap sel T47D dengan mengetahui nilai *Inhibition Concentration*₅₀ (IC₅₀) menggunakan metode MTT.

D. Tinjauan Pustaka

1. Kanker

Kanker merupakan pertumbuhan sel yang tidak terkontrol diikuti proses invasi ke jaringan sekitar dan penyebarannya (*metastatis*) ke bagian tubuh yang lain (King, 2000). Kanker merupakan istilah yang dipakai untuk menyebut tumor ganas (Dalimarta, 2004). Secara garis besar, kanker dibagi menjadi 4 jenis yaitu

karsinoma, sarkoma, leukemia, dan limfoma. Karsinoma adalah kanker yang tumbuh dan berkembang di sel epitel. Sarkoma adalah kanker yang tumbuh dan berkembang di jaringan penunjang, seperti jaringan penunjang payudara. Leukimia adalah kanker yang menyerang jaringan yang menghasilkan darah, sedangkan limfoma adalah kanker yang menyerang jaringan limfa (Mangan, 2003).

Kanker tidak menular, namun ada faktor penyebab yang dapat ditularkan seperti virus. Beberapa penyakit kanker juga dapat diturunkan dari orang tua kepada anaknya karena adanya mutasi dari gen spesifik yang bisa menimbulkan kanker (Nafrialdi dan Gan, 2008). Zat kimia tertentu (karsinogen) dapat juga menyebabkan kanker pada manusia (Widyastuti, 2008).

Kanker merupakan penyakit yang disebabkan oleh ketidakteraturan kerja hormon sehingga mengakibatkan jaringan baru abnormal yang pembelahannya tidak terkendali (King, 2000; Tjay, 2002). Sifat utama sel kanker adalah hilangnya kontrol pertumbuhan dan perkembangan sel kanker tersebut (King, 2000). Sel kanker dapat menyerang jaringan biologis lainnya, sehingga mengganggu tuan rumah. Sel kanker dapat menyebabkan desakan akibat pertumbuhan, penghancuran jaringan tempat kanker berkembang atau bermetastasis, dan gangguan sistemik lain sebagai akibat sekunder dari pertumbuhan sel kanker (Nafrialdi dan Gan, 2008).

Sel kanker dapat berada dalam 3 keadaan :

- 1) Sel kanker yang sedang membelah (siklus poliferatif)
- 2) Sel kanker dalam keadaan istirahat (tidak membelah, G_0)

3) Sel kanker yang secara permanen tidak membelah.

Sel kanker yang sedang membelah terdapat dalam beberapa fase yaitu fase mitosis (M), pasca mitosis (G_1), fase sintesis DNA (fase S), dan fase pra mitosis (G_2) (Gambar 1). Pada akhir fase G_1 terjadi peningkatan RNA disusul dengan fase S, berakhirnya pembelahan sel masuk dalam fase pra mitosis (G_2) dengan ciri: sel berbentuk tetraploid, mengandung DNA dua kali lebih banyak daripada sel fase lain, dan masih berlangsungnya sintesis RNA dan protein. Sewaktu mitosis berlangsung (fase M), sintesis protein dan RNA berkurang secara tiba-tiba dan terjadi pembelahan menjadi 2 sel, setelah itu sel dapat memasuki interfase untuk kembali memasuki fase G_1 (Nafrialdi dan Gan, 2008). Karakteristik sel kanker yaitu sel kanker dapat mencukupi sinyal pertumbuhannya sendiri, sel kanker tidak peka terhadap sinyal – sinyal anti pertumbuhan, sel kanker dapat menghindari mekanisme apoptosis, sel kanker dapat ber replikasi tanpa batas, dapat menginvasi jaringan lain, dan bermetastasis (Hanahan, 2000) (Gambar 1).



Gambar 1. Karakteristik Sel Kanker (Hanahan, 2000)

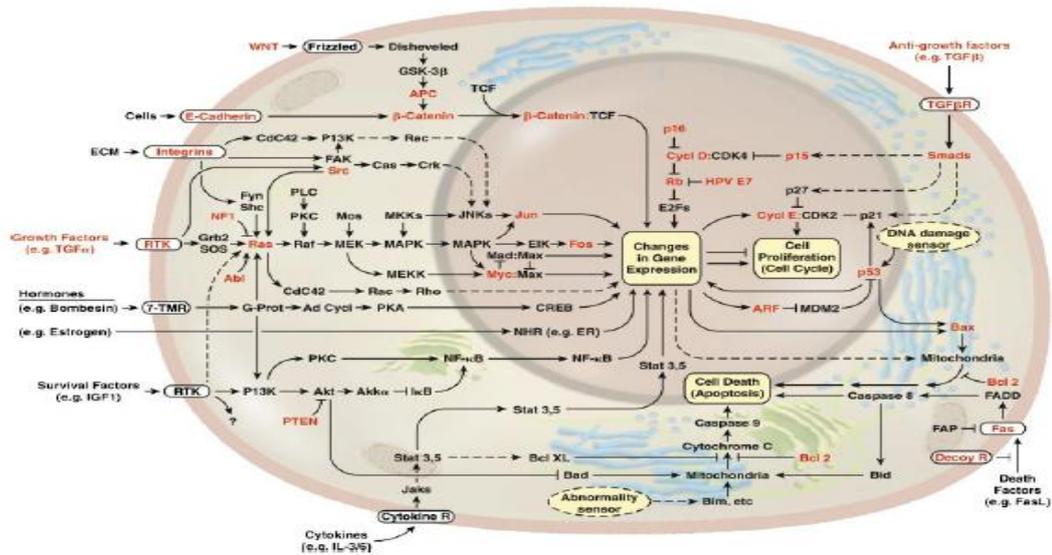
2. Jalur Kematian Sel

Pengembangan obat anti kanker dirancang untuk mengidentifikasi bahan yang secara selektif membunuh kanker. Rancangan obat kanker dapat ditujukan pada sinyal-sinyal yang mempengaruhi sel. Diagram sinyal pertumbuhan pada mamalia (Gambar 2) merupakan gambaran awal untuk merancang obat kanker.

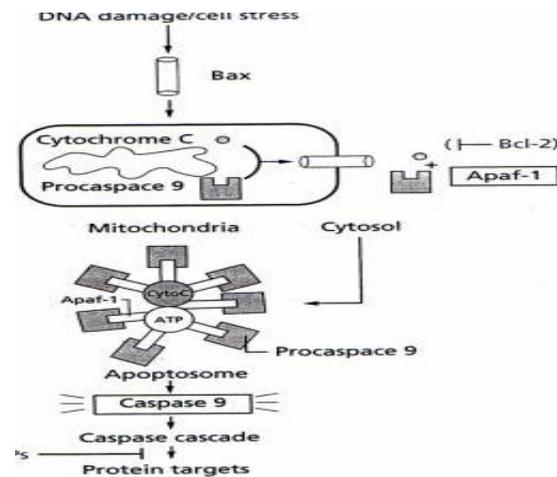
Hubungan antara apoptosis dengan sinyal pertumbuhan sel kanker memberikan ide penelitian tentang target dan mekanisme farmakologi obat-obat anti kanker (Macdonald *et al.*, 1997 *cit* Sudarmawan, 2006). Apoptosis adalah tipe kematian sel yang terprogram melalui serangkaian perubahan struktural sebagai hasil dari rangsang fisiologis atau patologis. Ciri morfologi apoptosis adalah pengkerutan sel, penonjolan membran (*membrane blebbing*), mitokondria bersegregasi, ribosom bersegregasi, sitoplasma berkondensasi, kondensi kromatin, dan fragmentasi inti sel (De Vita *et al.*, 1997 *cit* Sudarmawan, 2006; Rahmawati, 2006).

Apoptosis terjadi melalui 2 jalur yaitu, jalur ekstrinsik atau *death receptor* (DR) dan jalur intrinsik atau jalur mitokondria (Rahmawati, 2006). Pada jalur mitokondria, apoptosis disebabkan oleh pelepasan sitokrom c dari mitokondria melalui porus yang dibentuk oleh *mitochondrial permeability transition pore* (PTP) dan protein pro apoptosis Bax. Jika PTP berasosiasi dengan bax maka keduanya dapat membentuk suatu kanal spesifik untuk sitokrom c dan faktor-faktor yang menginduksi apoptosis. Aktivitas pembentukan porus dicegah oleh protein anti apoptosis Bcl-2. Sitokrom c yang dilepaskan oleh mitokondria ke sitosol akan berinteraksi dengan Apaf-1 untuk membentuk apoptosom yang akan

mengaktivasi pro *caspase*-9 (Gambar 3). *Caspase* 9 yang aktif akan melakukan pemecahan terhadap *caspase* efektor yaitu *caspase*-3, -6, -7 yang menyebabkan pemecahan substrat dan berlanjut menjadi apoptosis (De Vita *et al.*, 2008).



Gambar 2. Diagram Sinyal Pertumbuhan pada Mamalia (Hanahan, 2000). Empat penyebab apoptosis: sensor yang tidak normal, Proliferasi sel, kerusakan DNA, dan Perubahan dalam Ekspresi Gen



Gambar 3. Mekanisme Apoptosis. Sitokrom c keluar dari mitokondria, dan berikatan dengan Apaf-1, dilanjutkan dengan aktivasi jalur *caspase* (Sudarmawan, 2009)

3. Kanker Payudara

Kanker payudara merupakan jenis kanker nomor dua terbanyak pada wanita Indonesia, walaupun jarang laki-laki pun bisa terkena kanker payudara (Wijayakusuma, 2008). Kemungkinan laki-laki terkena kanker payudara adalah 1: 100 dari wanita (King, 2000). Frekuensi kejadian kanker payudara relatif tinggi, terutama pada wanita usia 40 tahun ke atas (Wijayakusuma, 2008). Sampai usia 80 tahun, risiko seumur hidup seseorang wanita untuk terkena kanker payudara adalah 1 dari 9 (Davey, 2005). Kanker juga merupakan penyebab utama kematian pada anak-anak antara 3-14 tahun di Amerika Serikat (Nafrialdi dan Gan, 2005).

Kanker payudara pada tahap dini biasanya tidak menimbulkan keluhan. Tanda yang mungkin dirasakan pada stadium dini adalah teraba benjolan kecil di payudara. Gejala baru timbul setelah sakitnya telah lanjut, beberapa gejalanya adalah teraba benjolan pada payudara, bentuk dan ukuran payudara berubah (berbeda dari sebelumnya), luka pada payudara tidak sembuh-sembuh walau diobati, eksim pada puting susu, puting susu tertarik ke dalam, dan kulit payudara mengkerut. Pemeriksaan deteksi dini dengan pemeriksaan payudara sendiri menjadi amat penting (Nafrialdi dan Gan, 2008).

Pengobatan kanker yang biasa dilakukan adalah:

- a. Pembedahan, terutama untuk tumor padat yang terlokalisasi, seperti karsinoma payudara.
- b. Radiasi, digunakan untuk pengobatan penunjang sesudah pembedahan.
- c. Kemoterapi, digunakan juga untuk pengobatan penunjang sesudah pembedahan.

- d. Endokrinoterapi, merupakan bagian dari kemoterapi, yaitu menggunakan hormon tertentu untuk pengobatan tumor.
- e. Imunoterapi (Nafrialdi dan Gan, 2008).

4. Sel kanker payudara T47D

Sel T47D merupakan suatu sel yang morfologinya seperti sel epitel dapat mengekspresikan reseptor estrogen atau serta mengekspresikan p53 yang telah termutasi. Sel ini dapat ditumbuhkan dengan media penumbuh RPMI 1640 dengan *fetal bovine serum* 10% pada suhu 37°C, dapat tumbuh secara kontinyu dan menempel pada *flask* (Nurulita dan Mahdalena, 2006). Pada sel ini, p53 mengalami *missense mutation* pada residu 194 (dalam *zinc-binding domain L2*) sehingga p53 kehilangan fungsinya, p53 yang termutasi tersebut tidak dapat berikatan dengan *response element* pada DNA, sehingga kemampuannya dalam regulasi siklus sel berkurang (Schafer *et al.*, 2000). Sel T47D merupakan sel kanker payudara ER/PR-positif (Schafer *et al.*, 2000). Induksi estrogen eksogen mengakibatkan peningkatan proliferasinya (Verma *et al.*, 1998).

5. Bahan Alam pada Pengobatan Kanker

Terdapat banyak fakta yang mendukung bahwa kemoterapi tradisional dapat diaplikasikan untuk mencegah sekaligus menghambat pertumbuhan kanker. Keuntungan utama dari penggunaan kemoterapi tradisional adalah rendah racun dan efek samping yang sangat kecil (Di Piro *et al.*, 2005). Kemoterapi bekerja berdasarkan gangguan pada salah satu proses sel yang esensial, karena tidak ada perbedaan kualitatif antara sel kanker dengan sel normal, maka semua obat anti kanker bersifat mengganggu sel normal, bersifat sitotoksik, dan bukan kankerosid

atau kankerotoksik yang selektif (Nafrialdi dan Gan, 2008). Berdasarkan penelitian tanaman obat sebagai antikanker, alkaloid merupakan senyawa kimia yang berpotensi memiliki aktivitas tersebut dengan mekanisme menginduksi apoptosis (Macabeo *et al.*, 2008). Alkaloid yang telah digunakan untuk pengobatan kanker adalah alkaloid vinkristin dan vinblastin dari tanaman tapak dara.

6. Tanaman Maitan (*Lunasia amara* Blanco)

A. Klasifikasi Tanaman Maitan

Kedudukan tanaman maitan (*Lunasia amara* Blanco) dalam taksonomi adalah sebagai berikut:

Devisi : Magnoliophyta

Kelas : Magnoliopsida

Anak kelas : Rosidae

Bangsa : Sapindales

Suku : Rutaceae

Marga : Lunasia

Jenis : *Lunasia amara* Blanco. (Anonim, 2009)

B. Nama Daerah Maitan

Berbagai daerah di Indonesia mengenal maitan dengan sebutan yang berbeda. Masyarakat Jawa menyebutnya kemaitan atau sanrego. Madura menyebutnya pamaitan. Minahasa : pintan, makelum halaluna, aifata. Tanaman maitan di Maluku dikenal dengan nama tanaman bungkus kusu (Anonim, 2009).

C. Morfologi tanaman

Tanaman maitan memiliki bunga majemuk berbentuk malai yang terdapat pada ketiak daun. Bagian ujung mengelompok dengan 3 bunga. Ukuran panjang bunga jantan 28 x 8 cm, perbungaan tertutup, rambut putih dan coklat; kelopak berambut, bentuk bulat telur, warna hijau, panjang 0,5 mm; mahkota bentuk bulat telur terbalik, berambut, kuning kehijauan sampai putih, panjang \pm 1 mm; panjang benang sari 1mm. Bunga betina ukurannya 25 x 2 cm, daun kelopak bentuk bulat telur, panjang 1-1,5 mm; daun mahkota bulat telur, panjang 2-2,3 mm, kuning kehijauan sampai putih; alat kelamin betina dengan 3 buah daun, yang belum sempurna dilindungi bantalan. Buah terdiri dari 1-3 folikel, bentuk bulat telur terbalik, romping, ukuran 6-15 mm x 5-10 mm, terbagi melintang, setiap biji terdapat 2 katup, jika matang akan pecah sepanjang ujung dan tepi ventral, perikarp kering, endokarp keras dan liat, kapsul, panjang \pm 1 cm, kekuningan. Biji bulat terbalik, coklat tua sampai coklat kemerahan, dengan daging kotiledon berminyak, endosperm tidak ada, daun tunggal tersebar, penuh di setiap percabangan, tangkai bulat, kesat, bagian ujung dekat helaian daun menonjol, panjang tangkai daun 1,5-15 cm, bagian pangkal jelas menggebung berwarna hijau muda, helaian daun berbentuk bulat telur terbalik memanjang, lonjong dan lanset, ujung meruncing, tepi daun rata, bergigi pada bagian ujung, pangkal segitiga terbalik, atau bentuk jantung. Permukaan atas daun maitan licin dan permukaan bawah kasap, memiliki tekstur kasar atau seperti kertas dengan titik minyak yang tersebar, pertulangan menyirip, tulang daun menonjol pada bagian

bawah, ukuran helaian 7-30 cm, lebar 3-12 cm, hijau, daun penumpu tidak ada, batang bulat (Anonim, 2009).

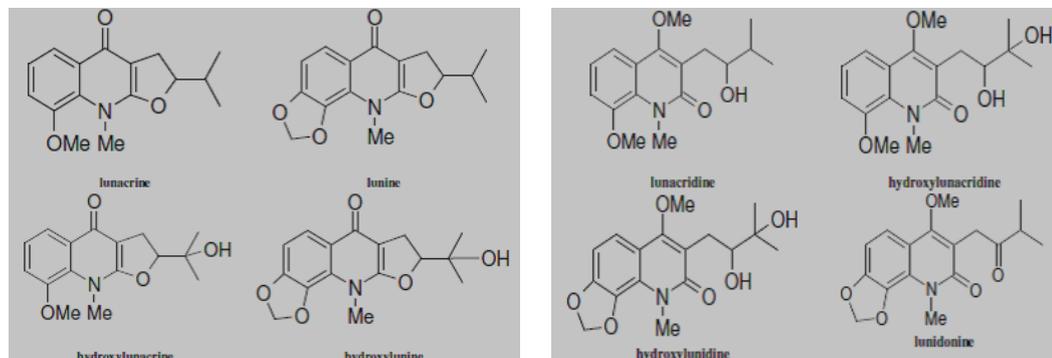


Gambar 4. Tanaman Maitan (*Lunasia amara* Blanco) (Macabeo *et al.*, 2008)

D. Kandungan kimia

Kandungan kimia yang terdapat dalam tanaman *Lunasia amara* Blanco adalah senyawa-senyawa alkaloid kuinolin dan seskuiterpen (Macabeo *et al.*, 2008). Terdapat 4 macam alkaloid kuinolin yang ditemukan yaitu, 3-dimetilalil-2-kuinolon, furokuinolin, furokuinolon, 2-arilkuinolin, dan 4-kuinolon. *Lunasia amara* Blanco mengandung alkaloid kuinolin spesifik yaitu lunakridin, hidroksi lunakridin, lunidin, hidroksi lunidin, lunidonin, skimmianin, lunakrin, lunin, lunasin, lunamarin, graveolinin, dan kokusagin (Gambar 5) (Prescott *et al.*, 2006; Macabeo *et al.*, 2008; Goodwin *et al.*, 1959). Seskuiterpen yang ditemukan pada daun maitan adalah gamma-elemen (0,7-19%), germakren-D (18-51%), bisiklogermakren (7-26%), bisikloelemen (1-2%), beta-bourbonen (0,7-3%), beta-

elemene (4-9%), alfa-farnesen (1-3%), delta-kadinen (3-5%), bournen, farnesen, dan kadinen (Brophy *et al.*, 1997; Macabeo *et al.*, 2008).



Gambar 5. Kerangka Struktur Alkaloid pada Tanaman Maitan (Macabeo *et al.*, 2008)

E. Manfaat Tanaman

Lunasia amara Blanco memiliki beberapa manfaat. Etnomedikal di Indonesia, kortek tanaman maitan dimanfaatkan untuk pengobatan penyakit jantung, getah tanaman dimanfaatkan sebagai pengobatan antiinflamasi, mengobati iritasi pada mata, penangkal racun, malaria, sakit kulit, dan yang paling terkenal yaitu digunakan sebagai obat diabetes dan aprodisiaka. Sesquiterpen yang merupakan minyak atsiri pada *lunasia* dimanfaatkan pabrik sebagai perasa dan pembau (Macabeo *et al.*, 2008).

Penelitian-penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa tanaman maitan memiliki efek antibakteri dan sitotoksik. Kulit batang maitan (*Lunasia amara* Blanco) memiliki daya hambat terhadap *Staphylococcus aureus* NCTC 6571 dengan IC_{50} sebesar 64 $\mu\text{g/ml}$. Ekstrak airnya memiliki efek sitotoksik terhadap sel Hela dan sel H226 (Prescott *et al.*, 2006). Alkaloid lunakridin yang terkandung pada *Lunasia amara* Blanco memiliki aktivitas menghambat bakteri penyebab TBC *Mycobacterium smegmatis* ATCC 607 (Macabeo *et al.*, 2008).

7. Skrining Fitokimia

Salah satu pendekatan untuk penelitian tumbuhan obat adalah penapis senyawa kimia yang terkandung dalam tanaman. Cara ini digunakan untuk mendeteksi senyawa tumbuhan berdasarkan golongannya. Sebagai informasi awal dalam mengetahui senyawa kimia apa yang mempunyai aktivitas biologi. Metode yang telah dikembangkan dapat mendeteksi adanya golongan senyawa alkaloid, flavonoid, senyawa fenolat, tannin, saponin, kumarin, quinon, steroid, dan terpenoid. (Teyler.V.E,1988)

8. Kromatografi Lapis Tipis

Kromatografi digunakan untuk memisahkan substansi campuran menjadi komponen-komponennya. Seluruh bentuk kromatografi berkerja berdasarkan prinsip ini. Kromatografi adalah teknik pemisahan campuran berdasarkan perbedaan kecepatan perambatan komponen dalam medium tertentu. Pada kromatografi, komponen-komponennya akan dipisahkan antara dua buah fase yaitu fase diam dan fase gerak. Fase diam akan menahan komponen campuran sedangkan fase gerak akan melarutkan zat komponen campuran. Komponen yang mudah tertahan pada fase diam akan tertinggal. Sedangkan komponen yang mudah larut dalam fase gerak akan bergerak lebih cepat (Sudjadi, 2007).

Kecepatan gerak senyawa-senyawa ke atas pada lempengan itu tergantung pada bagaimana kelarutan senyawa dalam pelarut. Hal ini bergantung pada bagaimana besar atraksi antara molekul-molekul senyawa dengan pelarut. Bagaimana senyawa melekat pada fase diam, misalnya jel silika. Hal ini

tergantung pada bagaimana besar atraksi antara senyawa dengan jel silika (Haqiqi, 2008).

9. Uji sitotoksik dengan Metode MTT

Uji sitotoksik digunakan untuk menentukan parameter nilai IC_{50} . Nilai IC_{50} menunjukkan nilai konsentrasi yang menghasilkan hambatan pertumbuhan sel sebesar 50% dari populasi dan menunjukkan potensi ketoksikan suatu senyawa terhadap sel. Nilai ini merupakan patokan untuk melakukan uji pengamatan kinetika sel. Nilai IC_{50} dapat menunjukkan potensi suatu senyawa sebagai sitotoksik. Semakin besar harga IC_{50} , maka senyawa tersebut semakin tidak toksik (Melannisa, 2004).

Prinsip dari metode MTT adalah terjadinya reduksi garam kuning tetrazolium MTT (3-(4, 5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolium bromid) oleh sistem reduktase. Suksinat tetrazolium yang termasuk dalam rantai respirasi dalam mitokondria sel-sel yang hidup membentuk kristal formazan berwarna ungu dan tidak larut air (Anonim, 2010). Sel-sel mati akan berwarna putih. Enzim yang mendorong terjadinya proses ini adalah dehidrogenase yang berkaitan dengan respirasi (Byrd, 1988). Penambahan reagen *stopper* (bersifat detergenik) akan melarutkan kristal berwarna ini yang kemudian diukur absorbansinya menggunakan ELISA reader (Zanzibar dan Herdiana, 2006). Kelebihan metode ini meliputi waktu pengujian yang cepat, tingkat ketelitian tinggi, sedangkan kelemahannya memerlukan keahlian dan pelatihan yang intensif, tidak dapat mendeteksi fungi atau mikroba yang merusak (Zanzibar dan Herdiana, 2006).

E. Landasan Teori

Lunasia amara Blanco merupakan tanaman dari famili *Rutaceae* (Anonim^b, 2009). Daun dan batang tanaman anggota famili ini dilaporkan memiliki aktivitas antiinflamasi, antituberkulosis, antimikroba dan sitotoksik (Macabeo *et al.*, 2008; Rosyad, 2009). Hasil isolasi dari daun maitan mengandung alkaloid lunakridin, hidroksi lunakridin, lunidin, hidroksi lunidin, lunidonin, skimmianin, lunakrin, lunine, lunasin, lunamarin, graveolinin, dan kokusagin (Prescott *et al.*, 2006; Macabeo *et al.*, 2008; Goodwin *et al.*, 1959). Selain alkaloid, juga ditemukan seskuiterpen antara lain adalah gamma-elemen, germakren-D, bisiklogermakren, bisikloelemen, beta-bourbonen, beta-elemene, alfa-farnesen, delta-kadinen, bournen, farnesen, dan kadinen (Brophy *et al.*, 1997; Macabeo *et al.*, 2008). Lunakridin yang diisolasi dari ekstrak etanol daun maitan memiliki aktivitas sitotoksik terhadap beberapa sel kanker diantaranya sel P388 murine leukemia dengan IC_{50} 39,52 $\mu\text{g/ml}$ dan dapat mengaktivasi *caspase* yang dapat menyebabkan apoptosis pada sel (Macabeo *et al.*, 2008; Subehan dan Zubair, 2010). Pengaktifan *caspase* -3/7 merupakan salah satu alternatif untuk membunuh sel kanker (Prescott *et al.*, 2006). *Caspase*-3/7 merupakan protein yang memberikan signal untuk apoptosis sel kanker. *Caspase* 3 diaktifkan oleh adanya interaksi antara molekul obat dengan prodomain dari *procaspase* 9, sehingga menjadi *caspase* 9 yang aktif, selanjutnya *caspase* 9 yang telah aktif dapat memotong bentuk tidak aktif dari *caspase* 3 menjadi bentuk aktifnya, Caspase efektor ini kemudian melakukan pemecahan terhadap banyak substrat di

dalam sel yang penting, dan menimbulkan perubahan morfologis yang khas pada apoptosis (De Vita, *et. al.*, 1997).

F. Hipotesis

Berdasarkan landasan teori tersebut ekstrak etanol daun maitan (*Lunasia amara* Blanco) kemungkinan mengandung senyawa alkaloid dan mempunyai aktivitas sitotoksik terhadap sel kanker payudara T47D.