

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Kanker adalah penyakit atau pertumbuhan ganas yang dapat terjadi pada manusia, hewan dan tanaman. Bersifat perbanyak sel secara berlebih-lebihan, umumnya embrional mendesak dan menghancurkan jaringan disekitarnya (*invasif*). Pertumbuhan dapat menyebar ke tempat yang disebut yang metastasis. Perubahan sel normal menjadi ganas ini diperkirakan adanya gangguan mekanisme pengatur pembelahan dan homeostatis (Anonim, 1994).

Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) menyatakan bahwa setiap tahun jumlah penderita kanker di dunia bertambah 6,25 juta orang. Dalam 10 tahun mendatang diperkirakan 9 juta orang akan meninggal setiap tahun akibat kanker. Dua pertiga dari penderita kanker berada di negara-negara yang sedang berkembang. Pada saat ini, diperkirakan bahwa dari 100.000 penduduk Indonesia terdapat 100 penderita penyakit kanker setiap tahun. Selain itu, kanker merupakan penyebab kematian urutan ke-6 di Indonesia. Pengobatan penyakit kanker di Indonesia masih tergolong mahal bagi sebagian besar masyarakat. Oleh karena itu, perlu disusun strategi yang terpadu untuk mendayagunakan fasilitas dan tenaga serta menghemat biaya (Anonim, 2006).

WHO menyatakan bahwa sepertiga sampai setengah dari semua jenis kanker dapat dicegah sepertiga lagi dapat disembuhkan bila ditemukan pada tahap permulaan atau stadium dini. Sisanya dapat diringankan penderitanya

(Aninom,1995). Penderita kanker tersebut menghindari operasi dan mencari pengobatan alternatif. Salah satunya dengan tumbuhan obat yang berkhasiat anti kanker. Mereka yang mencari kesembuhan itu bukan saja penderita yang masih dalam stadium dini, tetapi juga penderita kanker stadium lanjut (Dalimarta, 2002).

Bagian tumbuhan obat seperti daun, bunga, ranting, kulit batang, kulit akar, umbi, rimpang, dan sebagainya mempunyai khasiat penyembuhan (Dalimarta, 2004). Dari 30.000 spesies tumbuhan yang ada, sekitar 1.250 spesies dapat dimanfaatkan sebagai obat, salah satunya adalah tanaman ceplukan. Tanaman ceplukan bersifat analgetik (penghilang nyeri), diuretik (peluruh air seni), detoxifies (penetral racun), pereda batuk serta penyakit fungsi kelenjar-kelenjar tubuh dan dengan adanya kandungan kimia, maka tanaman ceplukan dapat berkhasiat sebagai antitumor dan menghambat pertumbuhan kanker (Mangan, 2003).

Physalis angulata L. mengandung beberapa kandungan biologi aktif dan beberapa unsur kimia alami yang meliputi flavonoid dan alkaloid. Alkaloid diduga bertanggung jawab terhadap aktivitas antikanker (Evans, 2002). Sebagai contoh yaitu salah satu senyawa aktif dari golongan alkaloid yang aktif terhadap walker 256 Rat carcinoma, mouse leukimia P388 dan leukimia 1210 (Misawa, 1994).

Pada penelitian ini akan dilakukan uji sitotoksik dan kinetika proliferasi terhadap sel myeloma menggunakan metode MTT. Hal ini disebabkan hingga saat ini belum ada penelitian tentang hal tersebut. Selain itu, juga untuk mengetahui aktivitas sitotoksik dari fraksi etil asetat tanaman ceplukan terhadap sel myeloma. Hal tersebut dikarenakan ekstrak etanolik tanaman ceplukan (*P. Angulata*) telah

terbukti dari beberapa penelitian sebelumnya mempunyai aktivitas yang kuat secara *in vivo* dan *in vitro* melawan beberapa tipe sel kanker pada manusia dan hewan (Anonim, 2002). Physalin B dan F diisolasi dan dikarakterisasi dari ekstraksi etanolik tanaman *Physalis angulata* L. dan keduanya secara umum menghambat pertumbuhan sel *leukimia* pada manusia. Physalin F mempunyai aktivitas lebih besar terhadap sel leukimia (KG-1) dan acute B *limphoid leukimia* (sel B) (Chiang¹*et al.*, 1992). Sedangkan physalin F dan D diisolasi dan dikarakterisasi dari ekstrak etanolik tanaman *Physalis angulata* L. sistem fraksinasi dari ekstrak tersebut menunjukkan karakteristik physalin F dari fraksi PAIV-2 sebagai kandungan aktif yang ditunjukkan melalui sitotoksik secara *in vitro* dengan DEA dan MTT *assay* pada 8 sel kanker *line* (Chiang²*et al.*, 1992).

Ekstrak etanol *Physalis angulata* L. dapat menghambat beberapa sel leukimia manusia antara lain K562 (*eritroleukimia*). AMP 1840 (*leukimia T-limfosit akut*) dan sel B (*leukimia limfosit B akut*) (Chiang²*et al.*, 1992). Ekstrak etanol *Physalis angulata* L. memiliki aktivitas sitotoksik *in vitro* pada 8 sel cancer *line* pada manusia, yaitu: HA22T (*hepatoma*), Hela (*kanker cervik*), KB (*nasopharing*), Colo 205 (*solon*), dan Calu (*paru*). Sedang pada binatang terhadap H1477 (*melanoma*). Hep-2 (*laryngeal*) dan 8401 (*galioma*) dan memiliki efek anti tumor melawan P388 limpositik leukimia pada tikus secara *in vivo* (Chiang²*et al.*, 1992).

Myeloma merupakan penyakit kanker yang sangat berbahaya karena melibatkan sumsum tulang dan dapat menyebabkan berbagai masalah klinis termasuk nyeri pada tulang, hypercalcemia, imobilitas (tidak dapat bergerak), dan

tidak jarang menyebabkan kematian. Dan hingga kini pengobatan hanya bersifat palliative (mengobati hanya gejala-gejalanya saja). Sedangkan pengobatan secara kemoterapi dan pembedahan banyak memberikan dampak yang tidak diinginkan. Oleh karena itu, perlu dilakukan uji sitotoksik terhadap sel myeloma untuk menemukan obat yang poten sebagai antikanker sehingga bahaya tersebut dapat dihindari.

Pada penelitian sebelumnya sampel yang digunakan masih berupa ekstrak. Sehingga, didalamnya masih berupa gabungan dari kandungan zat aktif yang berefek sitotoksik sehingga dapat menimbulkan efek sinergis. Oleh karena itu, pada penelitian ini dilakukan fraksinasi untuk mengambil senyawa tertentu dengan pelarut tertentu berdasarkan polaritasnya atau yang sering dikenal "*like dissolves like*". Fraksinasi dilakukan secara bertingkat mulai dari pelarut yang paling non polar kemudian pelarut yang kurang non polar, yaitu mulai dari Petroleum eter, Kloroform, dan Etil asetat.

B. Perumusan Masalah

Berdasarkan uraian tersebut, penelitian ini diarahkan untuk menjawab permasalahan sebagai berikut:

- a. Apakah fraksi etil asetat ekstrak etanolik tanaman ceplukan (*P. Angulata* L.) memiliki efek sitotoksik terhadap sel myeloma dan berapa IC_{50} nya?
- b. Apakah fraksi etil asetat ekstrak etanolik tanaman ceplukan (*P. Angulata* L.) dapat memperpanjang kinetika proliferasi sel myeloma?

C. Tujuan Penelitian

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui efek sitotoksik dan kinetika proliferasi fraksi etil asetat ekstrak etanolik tanaman ceplukan (*Physalis angulata* L.) terhadap sel myeloma.

D. Tinjauan Pustaka

1. Kanker

Kanker adalah suatu penyakit yang disebabkan oleh pertumbuhan sel-sel jaringan tubuh yang tidak normal. Sel-sel kanker akan berkembang dengan cepat, tidak terkendali, dan akan terus membelah diri, selanjutnya menyusup ke jaringan ikat, darah, dan menyerang organ-organ penting serta saraf tulang belakang (Mangan, 2003). Kanker terdiri dari sel ganas, menjadi lebih agresif dari waktu ke waktu, dan menjadi letal apabila jaringan atau organ yang diperlukannya untuk bertahan hidup mengalami gangguan (Sofyan, 2000).

Dalam keadaan normal, sel hanya akan membelah diri bila tubuh membutuhkannya seperti mengganti sel tubuh yang rusak atau mati. Sebaliknya sel kanker akan membelah diri meskipun tidak dibutuhkan sehingga terjadi kelebihan sel baru. Bila pertumbuhan sel ini tidak cepat dihentikan dan diobati maka sel kanker akan berkembang terus. Sel kanker akan tumbuh menyusup ke jaringan sekitarnya (*invasif*) dan membuat anak sebar (*metastasis*) ke tempat yang lebih jauh melalui pembuluh darah dan pembuluh getah bening. Selanjutnya akan tumbuh kanker baru di tempat lain sampai akhirnya menyebabkan kematian penderitanya (Dalimarta, 2002).

Sel kanker dapat dibedakan dengan sel normal, antar lain: sel kanker tidak mempunyai kontrol pertumbuhan, daya lekat sel kanker berkurang atau bahkan sudah tidak ada. Inhibisi kontrak sel kanker sudah tidak ada sehingga jika ditanam pada media kultur jaringan akan diperoleh pertumbuhan yang berlapis-lapis dan tidak teratur. Sel kanker mempunyai sistem enzim yang berbeda yaitu jumlah macam enzim pada sel kanker lebih sedikit jika dibandingkan dengan sel normal. Dan enzim-enzim untuk pertumbuhan pada sel kanker lebih besar jika dibandingkan dengan sel normal (Mulyadi, 1997).

Kanker merupakan penyebab kematian kedua di dunia setelah penyakit jantung dan pembuluh (Tjay dan Rahardja, 2002). Sel-sel kanker ini menginfiltrasi ke dalam jaringan-jaringan sekitarnya dan memusnahkannya. Tumor setempat ini seringkali menyebarkan sel-selnya melalui saluran darah dan limfe ke tempat-tempat lain dari tubuh (proses metastasis), di mana berkembang neoplasma sekunder (Tjay dan Rahardja, 1978).

Penyakit kanker dapat menyerang berbagai macam sel. Dalam keadaan normal sel hanya akan membelah diri bila badan membutuhkan, umpamanya ada sel-sel yang rusak atau mati. Sedangkan sel kanker akan membelah diri meskipun tidak diperlukan, sehingga terjadi sel-sel baru yang berlebihan (Mulyadi, 1997).

Terjadinya kanker meliputi banyak tahapan, di mana pada setiap tahapan menggambarkan perubahan genetik yang akan mendorong sel normal mejadi sel kanker/malignant (Hanahan dan Weinberg, 2000).

Tumor dinamai berdasarkan asal sel yang membentuk tumor. Tumor jinak epitel disebut papiloma dan atau adenoma. Karsinoma adalah sebutan untuk tumor ganas epitel. Tumor jinak jaringan ikat dan mesenkim dinamai sesuai sel asal dan diberi akhiran “oma”. Sedangkan tumor ganas jaringan ikat dan mesenkim selalu disebut sarkoma dan ditambah awalan yang menjelaskan asal sel tumor (Underwood, 1999). Kanker (tumor ganas) dibedakan dari tumor jinak karena kecepatan pertumbuhan sel kanker tinggi, aktivitas mitotiknya tinggi, pertumbuhannya bersifat *infiltratif* dan mampu membentuk metastasis (Botman *et al.*, 1996).

Penyebab penyakit kanker hingga kini dapat digolongkan menjadi beberapa faktor, yaitu :

a. Faktor fisika

Faktor fisika yang terutama adalah radiasi. Mekanisme terjadinya kanker dalam tubuh melalui faktor ini dianggap sebagai gejala molekuler. Diduga bahwa gena-gena yang terdapat dalam molekul asam deoksiribonukleat (DNA) dalam sel akan berubah. Sehingga sel akan kehilangan daya aturnya (Mulyadi, 1996). Radiasi dapat menyebabkan terjadinya ikatan kovalen antara T (timin) yang terdapat pada serat DNA yang sama, sehingga akan terbentuk timin dimer. Setelah terjadi perubahan pada molekul DNA, kalau perubahan tersebut tidak kembali ke normal atau terjadi perubahan yang irreversibel dan sel tetap hidup, maka mulailah terjadi tahap permulaan karsinogenesis atau mulai terjadinya

kanker (Mulyadi, 1996). Sinar ultraviolet yang berasal dari matahari juga dapat menimbulkan kanker kulit (Anonim, 1995).

b. Virus

Beberapa jenis virus berhubungan erat dengan perubahan sel normal menjadi sel sekunder. Jenis penyebab kanker ini disebut virus penyebab kanker atau virus onkogenik (Anonim, 1995). Onkogen adalah versi mutan dari gen normal yang memicu pertumbuhan sel pada sel normal yang dapat berubah menjadi onkogen aktif akibat mutasi, disebut *proto oncogen*. Mutasi mampu mengubah proto onkogen menjadi onkogen aktif (Sofyan, 2000). Virus kanker yang mengandung DNA atau RNA, jika virus tersebut dapat bergabung dengan DNA sel, maka DNA akan mengalami perubahan. Kalau perubahan tersebut tidak kembali normal maka mulailah terjadi atau timbul kanker (Mulyadi, 1997). Menurut teori onkogen, DNA dari virus RNA onkogenik akan menjadi bagian genom hewan yang membentuk gena abnormal. Gena ini dapat diaktifkan oleh karsinogen dan terjadilah kanker melalui sintesis enzim spesifik atau melalui bagian virus onkogen. Hasil virus onkogen terjadi transformasi sel ganas dan DNA sel berubah dan selanjutnya terjadilah kanker (Mulyadi, 1996).

Terjadinya kanker hati (*Hepatoma*) meningkat tajam pada penderita hepatitis kronis akibat virus hepatitis B dan C (VHB dan VHC). Kanker serviks dihubungkan dengan terinfeksi oleh human papiloma

virus (Dalimarta, 2002). Selain itu, telah dibuktikan bahwa *Rous Sarcoma Virus* (RSV) dapat menyebabkan limfoma pada ayam (Mulyadi, 1997).

c. Senyawa karsinogen (senyawa kimia)

Dari studi penyebaran penyakit dan data laboratorium diperkirakan bahwa senyawa karsinogen yang terdapat dalam lingkungan dan makanan-minuman merupakan penyebab kanker yang tersebar. Diduga sekitar 70-90% penderita kanker disebabkan oleh senyawa karsinogen (Mulyadi, 1996). Karsinogen adalah senyawa yang menyebabkan perubahan sel-sel normal menjadi sel-sel tumor dengan mengubah DNA, dan ini akan menyebabkan dimulainya pertumbuhan tumor. Karena itu efek karsinogen dapat pula ditafsirkan sebagai efek mutagen (gen toksik). Karena terjadi kumulasi kerja, keseluruhan waktu berkontak dengan senyawa karsinogen akan menentukan kemungkinan terjadinya kanker yang khas adalah bahwa perubahan yang diakibatkan karsinogen baru tampak setelah periode laten yang cukup lama (Mutschler, 1991).

Hampir semua senyawa karsinogen memerlukan aktivasi oleh enzim yang terdapat dalam tubuh, sehingga menjadi aktif. Bentuk aktif ini merupakan bentuk elektrofilik yang akan dapat membentuk ikatan kovalen dengan bagian yang nukleofilik pada makromolekul dalam sel yaitu DNA, RNA atau protein. Aktivasi senyawa karsinogen ini dilakukan oleh enzim dalam jaringan dan dapat juga dilakukan oleh mikroflora dalam usus misalnya aktivasi dimetil nitrosamin (Mulyadi, 1997).

Senyawa karsinogen dapat berinteraksi dengan DNA dan menyebabkan kerusakan DNA sel. Bila kerusakan ini tidak segera dihentikan dan diperbaiki secara sempurna, akan terjadi mutasi pada satu atau lebih gena yang terlibat dalam regulasi pertumbuhan sel dan menyebabkan perubahan sel ke arah keganasan (Dalimarta, 2004).

Tar, zat yang terdapat pada asap rokok dapat menyebabkan kanker paru pada perokok dan perokok pasif (orang bukan perokok yang tidak sengaja menghirup asap rokok orang lain dalam jangka waktu yang lama). Asap yang mengandung senyawa karbon juga dapat meningkatkan kemungkinan seorang pekerja industri menderita kanker (Anonim^b, 1995).

Zat-zat karsinogen kini dibagi dalam empat jenis. Pertama yaitu karsinogen lengkap. Contohnya yaitu zat-zat *alkilasi*, yang berdaya merubah sel-sel dengan mencacatkan DNA-nya, hingga berkembang menjadi tumor, tanpa bantuan faktor-faktor luar (Tjay dan Rahardja, 1978). Kedua adalah zat-zat *inisiator*, zat-zat inisiator ini mengganggu proses reparasi normal, sehingga terjadi mutasi DNA dengan kelainan pada kromosomnya. Kerusakan DNA diturunkan kepada anak-anak sel dan seterusnya (Tjay dan Rahardja, 2002). Yang ketiga zat-zat *promotor*, promotor adalah senyawa yang mempercepat fase realisasi suatu tumor (Mutschler, 1999). Senyawa ini tidak mengubah DNA sendiri, tetapi merangsang perbanyakan sel tumor (Mutschler, 1991). Senyawa ini dapat menstimulasi sel yang sudah diinisiasikan menjadi sel tumor yang berkembang otonom. Zat-zat ini terdapat diberbagai macam sel tumor

hewan, metabolit-metabolit kolesterol dan asam empedu, yang ternyata memainkan peran pada terjadinya kanker colon (Tjay dan Rahardja, 1978). Yang keempat yaitu kokarsinogen, yang merupakan senyawa yang dapat meninggikan efek karsinogen senyawa karsinogen dalam antiseptik (Mutschler, 1991). Kokarsinogen merupakan senyawa yang tidak menyebabkan kanker tetapi dapat merangsang kerja karsinogenetik dari suatu karsinogen (Mutschler, 1999).

Pada zat-zat kimia seringkali karsinogen lengkap dan zat *inisiator* diaktivasi dahulu oleh enzim-enzim tertentu dengan menghasilkan metabolit elektrofil dan reaktif. Metabolit ini memasuki sel-sel sehat, yang pada azasnya bersifat mutagen dan mengikat diri dengan DNA-nya secara *irreversible* (Tjay dan Rahardjo, 1978).

d. Hormon

Hormon adalah zat yang dihasilkan oleh kelenjar tubuh yang berfungsi mengatur kegiatan alat-alat tubuh. Diethyl stilbestrol, suatu hormon seks buatan yang umumnya digunakan untuk menggemukkan hewan ternak, terbukti sebagai penyebab timbulnya kanker rahim, payudara, dan alat reproduksi lainnya (Dalimarta, 2000). Pada beberapa penelitian diketahui bahwa pemberian hormon tertentu secara berlebihan dapat menimbulkan dan dapat menyebabkan peningkatan terjadinya beberapa jenis kanker seperti payudara, rahim, indung telur, dan prostat (kelenjar kelamin pria) (Anonim^b, 1995).

Riset mengungkapkan bahwa kanker disebabkan oleh terganggunya siklus sel akibat mutasi dari gena-gena yang mengatur pertumbuhan. Sel-sel tumor dapat menggandakan gena-genanya sampai 10.000 kali lebih cepat dari pada sel normal. Oleh karena itu, berbagai mutasi dapat berlangsung serempak, juga akibat kekhilafan genetik spontan (Tjay dan Rahardja, 2002).

Dalam terapi kanker pada tingkat molekuler, dikenal tiga kategori gena sebagai target. Kategori pertama adalah onkogen, yang menstimulasi perkembangan sel melalui daur sel (*cell cycle*) yaitu serangkaian peristiwa meliputi pembesaran sel, replikasi DNA dan pembelahan sel, serta pemindahan set gena yang lengkap pada sel anak. Kategori lain adalah gena yang membatasi perkembangan tersebut yang disebut sebagai gena penekan atau *supressor tumor* (Sofyan, 2000). Gena p53, yang juga disebut *gena apoptose* atau *tumor supressor gen*, memegang peranan esensial pada lebih dari separo dari semua kanker. Protein ini berfungsi sebagai gena bunuh diri, karena berdaya mencetuskan *apoptose* dan bekerja sebagai faktor transkripsi di dalam inti sel (Tjay dan Rahaedja, 2002). Protein pRB (RB diambil dari retinoblastoma), suatu jenis tumor yang setiap genanya disebut RB yang pertama kali diidentifikasi membantu mengatur siklus sel. Bentuk aktif pRB dapat bertindak sebagai penghambat replikasi DNA. Di dalam setiap 40% kanker pada manusia, mutasi pada gena RB menyebabkan setiap proteinnya menjadi tidak aktif. Sebagai akibatnya sel membelah secara nonstop. Kategori ketiga adalah kelompok gena yang mengatur replikasi dan repair dari DNA.

Kebanyakan tumor disebabkan oleh terjadinya mutasi pada satu atau lebih dari ketiga kategori gena tersebut (Sofyan, 2000).

2. Karsinogenesis, Mutagenesis, dan Teratogenesis

Karsinogenesis adalah suatu proses yang memberikan hasil suatu transformasi sel normal menjadi sel neoplastik yang disebabkan oleh perubahan genetik yang menetap atau mutasi (Underwood, 1999). Karsinogenesis dapat diartikan pula sebagai proses terjadinya kanker merupakan suatu proses perubahan struktur DNA, senyawa yang bersifat elektrofilik dapat membentuk ikatan kovalen dengan nukleofilik pada makromolekul (DNA, RNA, protein) (Mulyadi, 1997).

Karsinogenesis dapat dibedakan menjadi dua tahap, yaitu inisiasi dan promosi yang kemudian dapat diikuti terjadinya tahap progresi dan metastatis (King, 2000). Pada tahap inisiasi, senyawa karsinogen berikatan dengan kompleks DNA supressor (Mulyadi, 1997). Pada tahap ini, terjadi pemaparan sel oleh karsinogen yang dapat berupa virus, bahan kimia maupun radiasi. Di dalam sel akan terjadi perubahan genetik (mutasi) atau terjadi kekacauan fungsi dari protein pengatur daur sel. *Supressor gena* seperti p53 dan pRb mengalami mutasi sehingga protein yang terekspresi tidak dapat menjalankan fungsinya. Dalam hal ini, terjadinya mutasi gena menyebabkan *down regulasi* atau inaktivasi total dari protein prosuknya (Teich, 1997).

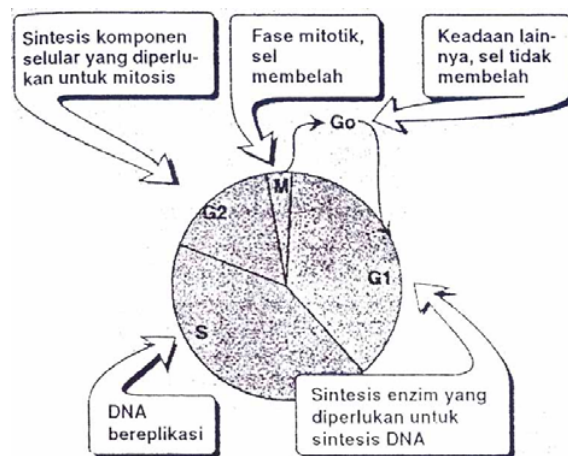
Kanker tidak dapat berkembang pada sel yang tidak berproliferasi. Oleh karena itu satu tahap inisiasi saja belum cukup untuk menimbulkan neoplasma. Diperlukan gena promotor untuk dapat melewati tahap

selanjutnya, yaitu tahap promosi. Pada tahap ini terjadi perubahan siklus sel sehingga sel aktif berproliferasi dengan demikian mutasi yang terjadi akan tersebar pada sel-sel baru dan terbentuklah jaringan tumor (King, 2000). Pada fase progresi, gena-gena pertumbuhan yang diaktivasi oleh kerusakan DNA mengakibatkan mitosis dipercepat dan pertumbuhan liar dari sel-sel ganas. Tumor menjadi manifers (Tjay dan Rahardja, 2002). Kemudian jaringan asalnya akan rusak (destruksi) dan pada bagian tubuh lainnya akan membentuk sel anak (*metastasis*) (Mutschler, 1999).

Mutagenesis adalah suatu proses perubahan pada struktur DNA yang dapat kembali menjadi normal (perubahan yang *reversible*). Sedangkan teratogenesis adalah suatu proses perubahan struktur DNA pada tahap embrional, sehingga mengakibatkan cacat pada mutasi gena yang spesifik. Sedangkan tumor terjadi karena mutasi spontan atau pengaruh mutasi sel somatik dari organisme (Mulyadi, 1997).

3. Siklus Sel Kanker

Sel kanker berada dalam tiga keadaan. Sel yang sedang membelah atau dalam siklus proliferaatif, sel dalam keadaan istirahat dan sel secara permanen tidak dapat membelah (Ganiswara dan Nafrialdi, 1995).



Gambar 1. Siklus Sel (Mycek *et al.*, 2001)

Sel tumor yang sudah membelah terdapat dalam beberapa fase yaitu fase mitosis (M), pasca mitosis (G1), fase sintesis DNA (fase S) dan fase pramitosis (G2) (Ganiswara dan Nafrialdi, 1995). Pada tahap M sel mengadakan mitosis, kromosom membelah menjadi dua. Berdasarkan morfologinya proses ini dapat dibagi menjadi 4 subfase, yaitu profase, metafase, anafase dan telofase (Mulyadi, 1996). Setelah itu sel dapat memasuki interfase untuk kembali memasuki G1, inilah saat berproliferasi atau memasuki fase istirahat (G0). Sel pada fase G0 masih potensial untuk berproliferasi disebut sel klonogenik atau sel induk (stem sel). Jadi yang dapat menambah jumlah sel kanker adalah sel yang dalam siklus proliferasi dan dalam fase G0 (Ganiswara dan Nafrialdi, 1995).

Di dalam nukleus, suatu aktivator transkripsi akan merespon dengan mengaktifkan sekelompok gena yang diperlukan sel untuk

melakukan siklus pertumbuhan. Adanya aktivator transkripsi akan menyebabkan sel yang semula pada fase G₀ masuk ke fase G₁. Pada fase ini sel akan mensintesis protein-protein khusus antara lain Cyn (*cyclin*) dan Cdk (*Cyclin dependent kinase*). Cycd membentuk kompleks dengan Cdk 4 atau Cdk 6 dan memfosforilasi pRb. Fosforilasi pRb menyebabkan pelepasan E2F, suatu faktor transkripsi yang menginduksi transkripsi CycE dan CycA. Fosforilasi pRb dilanjutkan oleh kompleks CycE – Cdk 2 dan kemudian oleh CycA – Cdk 2 dan menjadi pRb yang sangat terfosforilasi. Protein E2F menginduksi gena-gena yang esensial untuk sintesis, mitosis dan terjadinya *cell cycle progression* (King, 2000). Pada fase G₁ terutama disintesis asam ribonukleat, sel akan tumbuh, struktur sitoplasma akan berdiferensiasi. (Mutschler, 1999). Waktu yang diperlukan untuk pembelahan sel ada yang sangat cepat dan ada pula yang lambat. Pada umumnya perbedaan kecepatan ini terletak pada perbedaan lamanya waktu yang diperlukan untuk menyelesaikan tahap G₁ ini (Mulyadi, 1996). Pada akhir fase G₁ terjadi peningkatan RNA disusul dengan fase S yang merupakan saat terjadinya replikasi DNA (Ganiswara dan Nafrialdi, 1995). Pada fase S dengan pembentukan asam deoksiribonukleat baru, jumlah kromosom akan berlipat dua dan dengan ini pembelahan sel akan dipersiapkan (Mutschler Ernst, 1999). Tahap ini berlangsung kira-kira 6-8 jam (Mulyadi, 1996). Setelah fase S berakhir, sel masuk dalam fase pramitosis (G₂) dengan ciri sel berbentuk tetraploid, mengandung DNA dua kali lebih banyak dari pada sel fase lain dan masih

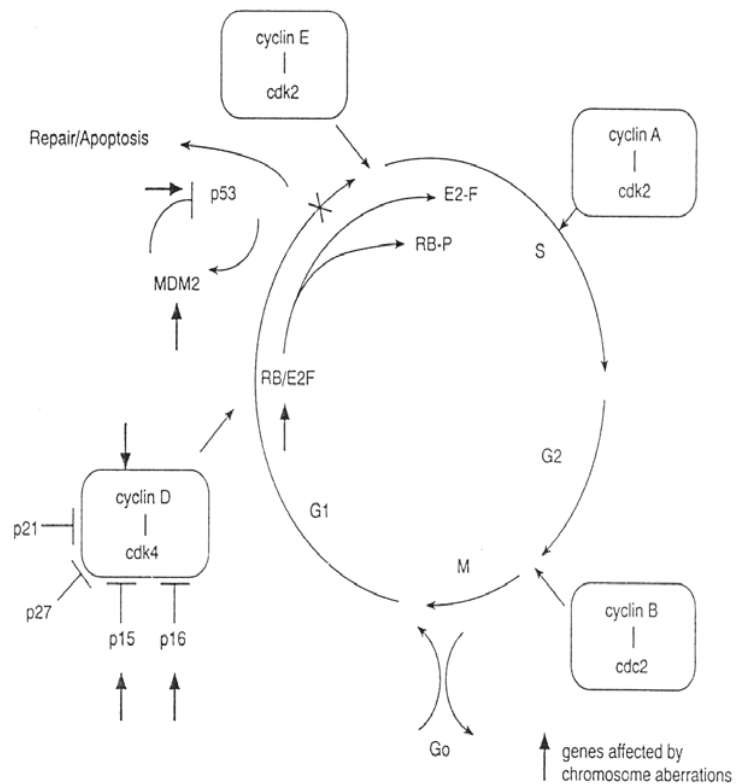
berlangsungnya sintesis RNA dan protein (Ganiswara dan Nafrialdi, 1995). Dan disini kromosom sudah ada dalam bentuk kromatida (Mutschler, 1999).

4. Regulator Daur Sel

Cell cycle progression merupakan parameter utama dalam mengukur sifat proliferasi sel. *Cell cycle progression* diawali oleh adanya signal ekstraseluler (faktor pertumbuhan, hormon dan signal mitogenik) yang sampai ke nukleus. Proses penelusuran signal yang terjadi di dalam sel setelah mendapat rangsangan dari luar disebut signal transduksi. *Down stream* signal transduksi yang mengarah untuk pertumbuhan sel umumnya berupa faktor transkripsi yang akan memacu transkripsi gena-gena yang dibutuhkan untuk replikasi sel. Proses signal transduksi ini melibatkan bervariasi jenis protein, kebanyakan dari jenis kinase yang penting dalam proses fosforilasi. Protein-protein tersebut merupakan hasil ekspresi gena-gena yang termasuk ke dalam jenis onkogen (*proto-onkogen*), misalnya ras, raf, MAPK, PKC, PKB dan sebagainya (Hanahan dan Weinberg, 2000). Protein kinase berfungsi mengawali perkembangan sel melalui *cell cycle* (menyebabkan sel bergerak dari fase G1 ke fase S dan dari fase G2 ke fase M). Protein kinase mengendalikan proses ini dengan cara mengaktifkan protein lain dalam memberikan tanggapan pada stimulan tertentu (Sofyan, 2000).

Regulasi *cell cycle progression* juga diatur oleh famili protein INKA yang merupakan penghambat Cdk-4/6 memacu terlepasnya cycD

yang kemudian terdegradasi. Terlepasnya kompleks cycD maka cdk-4 menjadi inaktif. Hal ini mengakibatkan pRb tidak terfosforilasi sehingga E₂F inaktif tidak terjadi *cell cycle*. Cip/lip secara spesifik menginaktivasi cyclin – E – cdk2 sehingga menyebabkan terjadinya G1 arrest. Regulasi tersebut pada sel kanker berubah karena sel kanker memiliki kemampuan untuk menghasilkan signal pertumbuhan sendiri ataupun hanya membutuhkan sedikit signal dari lingkungannya dan tidak memiliki respon terhadap stimulus negatif yang dapat menghentikan pertumbuhan sel (King, 2000).



Gambar 2. *Cell Cycle Progression and Regulator-Regulatornya*

(Teich, 1997)

5. Sel Myeloma

Myeloma adalah kanker sel plasma yang merupakan bagian penting dari sistem imun yang memproduksi antibodi. Secara normal, sel-sel plasma dengan jumlah kecil (kurang dari 5%) berada dalam sumsum tulang. Namun ketika sel-sel plasma berubah menjadi sel-sel kanker, jumlahnya dalam sumsum tulang menjadi banyak karena sel-sel myeloma memiliki molekul-molekul adhesi yang akan memudahkan sel-sel myeloma menempel pada sel-sel sumsum tulang (Bellanti, 1993). Neoplasma ini ditandai dengan adanya proliferasi sel plasma dan timbul pada tulang, dapat soliter, difus atau multipel. Yang soliter bisa berkembang menjadi multipel (Robianto, 2000). Neoplasma ini berasal dari sel-sel hemopoetik sumsum tulang (Muda Ahmad, 1999). Ketika kanker melibatkan sel plasma, tubuh tetap memproduksi sel-sel ini. Plasma sel yang tidak dibutuhkan dimana semua sel adalah tidak normal dan semuanya sama disebut sel myeloma (Anonim, 2002).

Medium pertumbuhan untuk sel myeloma adalah RPMI 1640. media ini mengandung garam-garam yang diperlukan, asam amino dan vitamin untuk pertumbuhan sel. Beberapa media RPMI mengandung bikarbonat atau hepes, glutamin dan serum sebagai tambahan esensial, dapat juga ditambahkan antibiotik, dan 2-mercapto etanol sebagai bahan tambahan *non essential* (Mahardika, 2003).

Turunan sel myeloma pertama kali diambil pada tahun 1967 oleh Laskov dan M.D. Scharff dari Merwin plasma sel tumor 011 CMP (-11)

yang diisolasi dari mencit Balb/c yang diperoleh dari J.Fahey. Sel tumor ini diadaptasikan kedalam kultur secara terus menerus sampai enam kali dan dipelihara dalam flash yang berisi media *Dulbecco's eagle's* dengan asam amino *non-essensial* dan 20% serum kuda yang in-aktif (Anonim, 1983 *cit.* Prawoto, 2004).

6. Pengobatan Kanker

Hingga kini pengobatan neoplastik atau kanker dapat dilakukan dengan tiga cara yaitu pembedahan, radiasi dan dengan pemberian obat antineoplastik atau anti kanker (Mangan, 2003). Untuk kanker yang mudah dilihat seperti kanker kulit, pemeriksaan untuk diagnosis lebih mudah dilakukan. Namun, beberapa jenis kanker letaknya tersembunyi dan kadang tanpa atau hanya sedikit memberikan gejala. Dengan cara-cara pemeriksaan modern saat ini, diagnosis dini kanker lebih mudah ditegakkan. Lebih dini kanker ditemukan dan diobati maka lebih besar kemampuan untuk sembuh (Dalimartha, 2002).

Kemoterapi kanker merusak dan mematikan sel hingga menghentikan perkembangan tumor. Umumnya, serangan bersifat langsung terhadap tempat-tempat terjadinya metabolisme sel dalam replikasi sel misalnya, tersedianya prekursor purin dan pirimidin untuk proses sintesis DNA dan RNA (Mycek *et al.*, 2001).

Obat-obat kanker merupakan toksin yang memberikan bahan yang letal untuk sel. Karena itu, tidak heran bahwa sel-sel yang bersangkutan akan memberikan mekanisme pertahanan untuk melindungi diri dari

toksistas kimia termasuk obat-obat kemoterapi (Anonim, 2000). Ditinjau dari siklus sel antineoplasma dapat dikelompokkan menjadi dua. Pertama obat yang kerjanya memperlihatkan toksistas selektif terhadap sel yang sedang berproliferasi, kelompok ini disebut kelompok *cell cycle-spesific* (CCS). Kelompok kedua adalah kelompok *cell cycle-non spesific* (CCNS) (Mulyadi, 1997). Obat siklus non spesifik efektif terhadap tumor dengan proliferasi tinggi, pada semua tingkat proliferasi sel, kecuali G₀. contoh obat siklus sel spesifik yaitu antimetabolik (sitarabin, fluorourasil, azasitidin, merkaptopurin, tioguanin, metotreksat), bleomisin, alkaloid podofilin, dan alkaloid vinca. Sedangkan obat-obat golongan siklus sel non spesifik yaitu golongan alkilator (busulfan, siklofosamid, daunorubisin, doksorubisin, metramisin, mitomisin), sisplatin, nitrosurea (BCNU, CCNU, metil, CCNU) (Anonim, 1994).

Obat antikanker seharusnya dapat membunuh sel kanker tanpa membahayakan jaringan sel normal. Penggunaan obat perlu mempertimbangkan untung rugi untuk mendapatkan efek terapi yang baik (Katzung, 1997).

Secara umum pengobatan cara timur bertujuan meningkatkan daya tahan tubuh, menghambat pertumbuhan kanker, mengurangi keluhan dan memperbaiki fungsi utama tubuh. Di masyarakat, pengobatan ala timur sering dijadikan alternatif jika cara konvensional tidak dapat dilakukan. Bahkan telah muncul paradigma baru dalam dunia pengobatan modern, yaitu *back to nature* atau kembali ke alam. Paradigma baru tersebut

mendorong cara pengobatan barat menjadi *back to east* atau kembali ke timur (Mangan, 2003)

7. Tanaman Ceplukan (*Physalis angulata* L.)

a. Klasifikasi tanaman

Divisio	: Spermatophyta
Sub divisio	: Angiospermae
Classis	: Dicotyledoneae
Sub classis	: Sympetalae
Famili	: Tubiflorae (Solanales, Penonatae)
Ordo	: Solanaceae
Genus	: <i>Physalis</i>
Spesies	: <i>Physalis angulata</i> L.

(Van Steenis, 1997).

b. Nama daerah

Sumatera	: Lecetop (Sumatera Timur)
Jawa	: Cecendet (Sunda), Ceplukan (Jawa Tengah), Jorjoran (Madura)
Bali	: Ciciplukan
Sulawesi	: Lecetopan (Makasar)
Maluku	: Lapunumat (Seram)

(Syamsuhidayat dan Hutapea, 1991).

c. Kandungan Kimia

Buah tanaman ceplukan mengandung asam citrum. Sedangkan daun dan kelopaknya mengandung physalin ($C_{14}H_{10}O_5$) (Sastroamidjoyo, 2001). Physalin β terdapat dalam semua bagian tumbuhan, terutama dalam daun dan batang. Physalin F paling banyak terdapat dalam batang dan daun, physalin H paling banyak terdapat dalam batang, physalin T paling banyak terdapat dalam batang (Anonim, 1997). Batang dan akar *Physalis angulata* L. juga mengandung flavonoid dan polifenol (Pitojo, 2002). Tanaman ini memiliki berbagai kandungan kimia yang sudah diketahui, antara lain asam malat, alkaloid, tanin, kriptoxantin, vitamin C dan gula. Bijinya mengandung elaidic acid (Anonim, 2003). Daun ceplukan juga mengandung asam sitrat, fisalinsterol atau terpen dan alkaloid (Anonim, 1995).

d. Manfaat Tanaman

Buah *Physalis angulata* L. berkhasiat sebagai obat gusi berdarah, obat bisul dan obat mulas, sedang daunnya berkhasiat sebagai obat bisul. Untuk obat gusi berdarah dipakai \pm 30 gram buah masak *Physalis angulata* L., dicuci dan dimakan. (Anonim, 1997). Akar tanaman digiling halus sebagai obat cacing. Dan seduhannya sebagai obat demam. Daunnya ditambah pulosari, garam dan daun sirih, digosok dengan minyak sebagai salep, untuk obat tulang patah. (Sastroamidjoyo, 2001). Dan salep dari daun-daun yang diremas-remas

halus dengan kapur dapat digunakan pada luka-luka dan juga pada penyakit kulit. Air seduhan dari daun-daun itu dengan daun urat (*Plantago*) dipakai terhadap kencing berdarah (Heyne, 1987).

Setelah diuji praklinis, ternyata kandungan physalis F pada tumbuhan ini mempunyai efek antitumor, menghilangkan rasa sakit, peluruh air seni, menetralkan racun, meredakan batuk, serta mengaktifkan fungsi kelenjar-kelenjar tubuh. Rasanya pahit dan sejuk (Anonim, 2003).

e. Tanaman Ceplukan Kaitannya dengan Kanker

Tanaman ceplukan (*Physalis angulata* L.) diketahui mempunyai efek toksik terhadap larva *Artemia Salina* Leach. LC_{50} rata-rata ekstrak metanol fraksi larutan wash benzin *Physalis angulata* L. sebesar 164,75 $\mu\text{g/ml}$ (Dewi, 2004). Ekstrak etanol *P. Angulata* L. mempunyai efek sitotoksik dengan IC_{50} sebesar 36,374 $\mu\text{g/ml}$ terhadap sel kanker payudara MCF-7 (Sutrisna, 2006).

8. Ekstraksi dan Fraksinasi

Ekstraksi adalah penarikan zat pokok yang diinginkan dari bahan mentah obat dengan menggunakan pelarut yang dipilih dimana zat yang diinginkan larut. Bahan mentah obat yang berasal dari tumbuhan atau hewan tidak perlu diproses lebih lanjut kecuali dikumpulkan dan dikeringkan (Anshel, 1989). Sedangkan ekstrak adalah sediaan kering, kental atau cair dibuat dengan menyari simplisia nabati atau hewani

menurut cara yang cocok, diluar pengaruh cahaya matahari langsung. Ekstrak kering harus mudah digerus menjadi serbuk (Anonim, 1979).

Ekstrak atau penyaringan merupakan peristiwa perpindahan massa zat aktif yang semula berada disel ditarik oleh cairan penyari sehingga zat aktif larut dalam cairan hayati. Pada umumnya penyarian akan bertambah baik bila permukaan serbuk simplisia yang bersentuhan dengan penyari semakin luas. Metode dasar penyarian adalah maserasi, perkolasi dan soxhletasi. Pemilihan terhadap ketiga metode tersebut disesuaikan dengan kepentingan dalam memperoleh sari yang baik (Anonim, 1986).

Pemilihan cairan penyari harus mempertimbangkan bentuk, faktor cairan penyari yang baik. Penyari harus memenuhi kriteria, yaitu murah dan mudah diperoleh, stabil secara fisik dan kimia, netral, tidak mudah menguap, selektif (hanya menarik obat berkhasiat yang dikehendaki), tidak mempengaruhi zat berkhasiat, diperbolehkan oleh peraturan (Backer dan Van De Brink, 1965). Dasar pemilihan penyari telah jelas, yakni kita harus memilih pelarut yang bisa mengambil atau melarutkan zat khasiat yang ingin kita ambil dengan istilah yang terkenal "*like dissolves like*". Polaritas bahan yang akan disari disesuaikan dengan pelarut yang dipakai (Anonim, 2005).

Ekstrak dapat dianggap sebagai langkah awal dalam rangkaian kegiatan pengujian aktivitas biologi pada suatu organisme. Untuk menarik komponen nonpolar dari suatu jaringan tumbuh-tumbuhan tertentu dibutuhkan pelarut non polar. Untuk menarik komponen yang lebih polar

dibutuhkan pelarut yang lebih polar juga. Bahan-bahan tanaman diperlukan sedemikian rupa dengan mengadsorpsi metode dan menggunakan pelarut tertentu untuk mendapatkan senyawa-senyawa kimia yang terdapat dalam bahan tanaman tersebut (Anonim, 2005).

a. Metode Maserasi

Maserasi adalah proses pengekstrakan simplisia dengan menggunakan pelarut dengan beberapa kali pengocokan atau pengadukan pada temperatur ruangan (kamar) (Anonoim, 2000). Maserasi merupakan cara penyarian yang sederhana. Maserasi dilakukan dengan cara merendam serbuk simplisia dalam cairan penyari. Cairan penyari akan menembus dinding sel dan masuk kedalam rongga sel yang mengandung zat aktif, zat aktif akan larut dan karena adanya perbedaan konsentrasi antara larutan zat aktif didalam sel dengan diluar sel, maka larutan yang terpekat didesak keluar. Peristiwa tersebut berulang sehingga terjadi keseimbangan konsentrasi antara larutan diluar dan didalam sel (Anshel, 1989).

Teknik ini biasanya digunakan jika kandungan organik yang dalam bahan-bahan tumbuhan tersebut cukup tinggi dan telah diketahui jenis pelarut yang dapat melarutkan dengan baik senyawa-senyawa yang akan diekstraksi. Metode ini dikembangkan dengan menggunakan beberapa pelarut secara berurutan yang biasanya dimulai dari penggunaan pelarut dengan polaritas rendah menuju pelarut dengan polaritas tinggi (non polar ke polar) (Anonim, 2005).

Keuntungan cara penyarian dengan maserasi adalah cara pengerjaan dan peralatan yang digunakan sederhana dan mudah diusahakan. Dan kerugiannya adalah pengerjaannya lama dan penyariannya kurang sempurna (Anonim, 1986).

b. Metode Perkolasi

Perkolasi adalah cara penyarian yang dilakukan dengan mengalirkan cairan penyari melalui serbuk simplisia yang telah dibasahi. Kekuatan yang berperan pada perkolasi antara lain gaya berat, kekentalan, daya larut, tegangan permukaan, difusi, osmoda, adesi, daya kapiler dan daya gesekan (friksi) (Anonim, 1989).

Pada metode perkolasi pelarut yang digunakan selalu baru sampai sempurna (*exhaustive extraction*) yang umumnya dilakukan pada temperatur ruangan (Anonim, 2000).

Teknik ini biasanya digunakan dengan cara melewatkan pelarut tetes demi tetes pada bahan-bahan tumbuhan yang akan diekstrak. Pelarut yang digunakan tidak mudah menguap dan dapat melarutkan senyawa kimia yang akan diisolasi dengan baik. Dalam teknik perkolasi dibutuhkan pelarut yang lebih banyak (Anonim, 2005).

Cara perkolasi lebih baik dibandingkan dengan cara maserasi karena aliran cairan penyari menyebabkan adanya pergantian larutan yang terjadi dengan larutan yang konsentrasinya lebih rendah, sehingga meningkatkan derajat perbedaan konsentrasi. Selain itu

ruangan diantara butir-butir serbuk membentuk saluran tempat mengalir cairan penyari karena kecilnya saluran tempat mengalir cairan penyari. Karena kecilnya saluran kapiler tersebut, maka kecepatan pelarut cukup untuk mengurangi lapisan batas, sehingga dapat meningkatkan perbedaan konsentrasi (Anshel, 1989).

c. Penyarian dengan Alat Soxhlet

Soxhletasi adalah ekstrak menggunakan pelarut yang selalu baru umumnya dilakukan dengan alat khusus sehingga ekstraksi kontinu dengan jumlah pelarut relatif konstan dengan adanya pendinginan balik (Anonim, 2000).

Bahan yang akan diekstraksi diletakkan dalam sebuah kantung ekstraksi (kertas, karton) di bagian dalam alat ekstrak dari gelas yang bekerja kontinu (perkolator). Wadah gelas yang mengandung kantung diletakkan antara labu penyulingan dengan pendingin aliran balik dan dihubungkan dengan labu melalui pipa. Labu tersebut berisi bahan pelarut yang menguap dan mencapai ke dalam pendingin aliran balik melalui pipet, berkondensasi di dalamnya, menetes ke atas bahan yang diekstraksi dan menarik keluar bahan yang diekstraksi. Larutan berkumpul di dalam wadah gelas dan setelah mencapai tinggi maksimalnya, secara otomatis dipindahkan ke dalam labu. Dengan demikian zat yang terekstraksi terakumulasi (melalui penguapan bahan pelarut murni berikutnya (Anonim, 1995).

Pada cara ini diperlukan bahan pelarut dalam jumlah kecil, juga simplisia selalu baru, artinya suplai bahan pelarut bebas bahan aktif berlangsung secara terus menerus (pembaharuan, pendekatan konsentrasi secara kontinyu) (Anonim, 1995).

Cara soxhletasi ini sangat baik digunakan untuk mengekstraksi komponen kimia yang kandungannya dalam bahan alam sangat sedikit. Karena selain pelarut yang digunakan lebih sedikit, waktu yang dibutuhkan untuk mengekstrak komponen kimia tersebut lebih pendek. Namun kelemahan metode ini adalah adanya perlakuan suhu tinggi yang berbeda dengan metode perendaman dan perkolasi yang dapat menghindarkan terjadinya proses degradasi atau penguraian senyawa-senyawa dalam ekstrak karena perlakuan suhu tinggi (Anonim, 2005).

9. Uji Sitotoksik

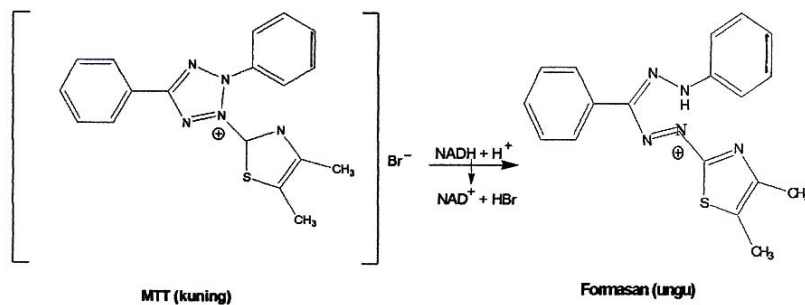
Uji sitotoksik merupakan perkembangan untuk mengidentifikasi obat sitotoksik baru atau deteksi obat dengan aktivitas antitumor. Adapun dasar dari percobaan ini antara lain bahwa sistem menetapkan aktivitas biologis seharusnya memberikan kurva dosis respon dan kriteria respon yang menunjukkan hubungan lurus dengan jumlah sel. Informasi yang didapat dari kurva seharusnya berhubungan dengan efek *in vivo* dari obat sitotoksik yang sama. Sitotoksik senyawa merupakan syarat aktivitas antikanker (Burger, 1970).

Uji sitotoksik adalah uji *in vitro* dengan menggunakan kultur sel yang digunakan untuk mendeteksi adanya aktivitas antineoplastik dari

suatu senyawa. Penggunaan uji sitotoksik pada kultur sel merupakan salah satu cara penetapan *in vitro* untuk mendapatkan obat-obat sitotoksik. Sistem ini merupakan uji kuantitatif dengan cara menetapkan kematian sel. Akhir-akhir ini uji sitotoksik digunakan secara luas menggantikan uji toksisitas secara *in vivo* yang menggunakan hewan. Ada beberapa alasan yaitu *in vitro* sebagai tahap awal mengembangkan obat baru, lebih ekonomis dibanding uji toksisitas secara *in vivo* dan keterbatasan hewan sebagai uji untuk dikorelasikan hasilnya pada manusia karena adanya perbedaan antara kedua spesies (Freshney, 1987).

MTT *assay* merupakan salah satu metode yang digunakan dalam uji sitotoksik. Metode ini merupakan metode kolorimetrik, dimana pereaksi MTT ini merupakan garam tetrazolium yang dapat dipecah menjadi kristal formazan oleh sistem succinat tetrazolium reduktase yang terdapat dalam jalur respirasi sel pada mitokondria yang aktif pada sel yang masih hidup. Kristal formazan ini memberi warna ungu yang dapat larut dalam SDS 10% dalam asam-asam klorida, sehingga dapat dibaca absorbansinya dengan menggunakan ELISA *reader* (Doyle dan Griffith, 2000). Dalam hal ini stop solution berfungsi untuk mendenaturasi protein (berstruktur kuantener) menjadi unit rantai polipeptida dan membentuk kompleks SDS-polipeptida dan untuk melarutkan garam formazan (Burgess, 1995).

DMSO dapat digunakan sebagai pelarut karena DMSO adalah pelarut yang baik untuk ion anorganik maupun untuk senyawa organik (Fessenden, R.J, dan Fessenden, J.S, 1994).



Gambar 3. Reaksi Reduksi MTT Menjadi Formazan

(Mossman, 1983).

Uji sitotoksik digunakan untuk menentukan parameter nilai IC_{50} . Nilai IC_{50} menunjukkan nilai konsentrasi yang menghasilkan hambatan proliferasi sel 50% dan menunjukkan potensi ketoksikan suatu senyawa terhadap sel. Nilai ini merupakan patokan untuk melakukan uji pengamatan kinetika sel (Meiyanto, 2002).

A. Hipotesis

Ekstrak etanolik tanaman ceplukan (*P. angulata*) telah terbukti dari beberapa penelitian sebelumnya mempunyai aktivitas yang kuat secara *in vivo* dan *in vitro* melawan beberapa tipe sel kanker pada manusia dan hewan (Anonim, 2002). Ekstrak etanol *Physalis angulata* L. dapat menghambat beberapa sel leukimia manusia antara lain K562 (*eritroleukimia*), AMP 1840 (*leukimia T-limfosit akut*) dan sel B (*leukimia limfosit B akut*) (Chiang²*et al.*, 1992). Ekstrak

etanol *Physalis angulata* L. memiliki aktivitas sitotoksik *in vitro* pada 8 sel cancer line. Pada manusia, yaitu: HA22T (*hepatoma*), Hela (*kanker cervik*), KB (*nasopharing*), Colo 205 (*solon*), dan Calu (*paru*). Sedang pada binatang terhadap H1477 (*melanoma*), Hep-2 (*laryngeal*) dan 8401 (*galioma*) dan memiliki efek anti tumor melawan P388 limpositik leukimia pada tikus secara *in vivo* (Chiang²*et al.*, 1992).

Bardasarkan landasan teori tersebut diatas, maka dapat diambil hipotesis bahwa fraksi etil asetat ekstrak etanolik tanaman ceplukan (*Physalis angulata* L.) mempunyai efek sitotoksik dan dapat memperpanjang kinetika proliferasi sel myeloma.