

BAB I

PENDAHULUAN

A. LATAR BELAKANG MASALAH

Dalam daftar Badan Kesehatan Dunia (WHO) penyakit kanker masuk dalam urutan teratas dari kelompok penyakit yang menyebabkan kematian yaitu menempati urutan kedua setelah jantung. Di Indonesia kanker menempati urutan ke-6 sebagai penyebab kematian. Penyakit kanker diperkirakan diderita oleh 15 orang per 100.000 penduduk di dunia. Di Amerika Serikat 20-25% penduduknya menderita kanker. Kematian yang tinggi ini tidak hanya di Amerika Serikat tetapi juga di negara-negara lainnya (Mulyadi, 1997). Penyebab perubahan pola penyakit kanker ini diduga adalah peningkatan industri, perubahan pola makan maupun gaya hidup, peningkatan mutu pelayanan kesehatan maupun peningkatan usia harapan hidup (Sumarny, 2002). Di Indonesia kanker leher rahim masih menempati urutan pertama penyakit yang paling banyak menyerang wanita. Sementara di dunia, penderita kanker ini terbanyak kedua setelah kanker payudara (Mardiana, 2004).

Kanker adalah penyakit yang ditandai oleh adanya pertumbuhan yang tidak terkontrol yang mengarah pada proses invasi ke jaringan sekitar dan menyebar (metastatis) ke bagian tubuh lain (King, 2000). Sel kanker merusak jaringan sel lain yang normal dan menyebar ke organ tubuh lain melalui jaringan ikat, darah, saraf dan jaringan organ tubuh (Mardiana, 2004).

Kanker *cervix* atau kanker leher rahim adalah kanker yang menyerang bagian ujung bawah rahim yang menonjol ke vagina (Mardiana, 2004). Kanker

cervix ditandai dengan adanya pertumbuhan sel-sel pada leher rahim yang tidak lazim (abnormal) yang terjadi karena adanya HPV (*Human Papiloma Virus*) (Riono, 1999).

Dengan adanya transisi epidemiologi dan demografik diperkirakan bahwa perkembangan kanker *cervix* di Indonesia akan meningkat dalam dekade-dekade mendatang. Kini banyak ahli di dunia yang mencari upaya pemecahannya agar dapat menyelamatkan umat manusia dari bahaya kanker (Mulyadi, 1997).

Hingga kini pengobatan neoplastik atau kanker dapat dilakukan dengan 3 cara yaitu: pembedahan, radiasi, dan dengan pemberian obat anti neoplastik atau anti kanker (Mulyadi, 1997). Namun usaha-usaha ini belum memperoleh hasil yang memuaskan (Nafrialdi dan Ganiswara, 1995). Banyak penderita kanker melakukan pengobatan alternatif, diantaranya dengan penggunaan tanaman obat tradisional (Syukur, 2002).

Pemanfaatan tanaman ceplukan sebagai obat tradisional sudah mulai dilakukan sejak zaman dulu (Pitojo, 2002). Ceplukan merupakan salah satu tanaman yang berpotensi untuk dikembangkan sebagai obat melawan kanker (Anonim, 2006). Berdasarkan studi terdahulu menunjukkan bahwa ceplukan sebagai stimulan sistem imun yang efektif toksik pada beberapa tipe kanker dan sel leukemia dan memiliki efek antimikroba (Hsieh *et al.*, 2006). Penelitian yang dilakukan oleh Sutrisna (2006) ekstrak etanol ceplukan mempunyai efek sitotoksik dengan IC_{50} sebesar 36,674 $\mu\text{g/ml}$ terhadap sel kanker payudara MCF-7 (Sutrisna, 2006).

Dengan banyaknya kasus kanker *cervix* di Indonesia dan menempati urutan pertama penyakit yang paling banyak menyerang wanita maka pada penelitian ini akan dilakukan penelitian tentang efek sitotoksik ekstrak etanolik tanaman ceplukan (*Physalis angulata* Linn.) terhadap sel HeLa.

B. PERUMUSAN MASALAH

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

1. Apakah ekstrak etanolik tanaman ceplukan (*Physalis angulata* Linn.) memiliki efek sitotoksik terhadap sel HeLa ?
2. Apakah ekstrak etanolik tanaman ceplukan (*Physalis angulata* Linn.) mampu menghambat kinetika proliferasi sel HeLa?

C. TUJUAN PENELITIAN

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek sitotoksik dan penghambatan kinetika proliferasi ekstrak etanolik tanaman ceplukan (*Physalis angulata* Linn.) terhadap sel HeLa.

D. TINJAUAN PUSTAKA

1. Kanker

Penyakit kanker terdapat pada semua tingkatan sosial di dalam masyarakat dan dapat menyerang umur, tua dan muda, pria dan wanita, kaya miskin, berpendidikan tinggi atau rendah, tanpa pandang bulu (Sumarny, 2002). Penyakit kanker terdiri paling sedikit 100 jenis, di Amerika diperkirakan pasien

yang meninggal disebabkan kanker sebanyak 22% (King, 2000). Di Indonesia kanker menempati urutan ke-6 sebagai penyebab kematian (Mulyadi, 1997).

a. Karakteristik kanker

Kanker termasuk penyakit yang tidak menular. Penyakit ini timbul akibat kondisi fisik yang tidak normal dan pola hidup yang tidak sehat. Meskipun demikian, penyakit ini bisa diturunkan oleh orang tua kepada anaknya (Mardiana, 2004). Kanker merupakan penyakit yang ditandai dengan proliferasi sel yang tidak terkontrol dan mengarah pada invasi jaringan di sekitarnya serta menyebar ke bagian lain dalam tubuh. Aktivitas proliferasi yang tidak terkontrol akan membentuk jaringan abnormal yang disebut neoplasma (King, 2000). Kanker sebenarnya merupakan suatu tumor atau neoplasma atau neoplastoma, yang terdiri dari tumor jinak (benign, benigna) dan tumor ganas (malignant, maligna, kanker). Kanker dibedakan menjadi dua yaitu sarkoma dan karsinoma. Sarkoma bersifat mesensimal misalnya fibrosarkoma, limposarkoma, osteosarkoma. Sedangkan karsinoma bersifat epithelial sebagai contoh kanker payudara, kanker lambung, kanker uterus, kanker kulit (Mulyadi, 1997). Terjadinya kanker meliputi banyak tahapan, dimana pada setiap tahapan menggambarkan perubahan genetik yang akan mendorong transformasi sel normal menjadi sel kanker/malignant. Sel kanker memiliki keadaan fisiologis yang berbeda di banding sel normal, karena sel telah mengalami perubahan genetik (Hanahan and Weinberg, 2000).

Sel kanker memiliki sifat:

1). Heterogenitas

Populasi sel dalam suatu tumor tidak homogen, tetapi heterogen, walaupun semula berasal dari satu sel yang sama. Heterogenitas ini terjadi karena sel-sel kanker tumbuh dengan cepat sehingga belum dewasa, belum matang telah mengalami mitosis, telah harus membiak, sehingga semakin lama semakin banyak keturunan sel yang makin jauh menyimpang dari sel asalnya, yang menimbulkan bentuk bermacam-macam. Karena waktu siklus kanker umumnya pendek, belum semua efek gen dapat direparasi atau tidak sempat direparasi sehingga menyebabkan keturunan sel-selnya menjadi bervariasi.

2). Tumbuh autonom

Sel kanker itu tumbuh terus tanpa batas (*immortal*), liar, semaunya sendiri, terlepas dari kendali pertumbuhan normal sehingga terbentuk suatu tumor yang terpisah dari bagian tubuh normal. Tumor dapat menimbulkan kelainan bentuk dan gangguan fungsi organ yang ditumbuhinya. Sel-sel normal setelah beberapa generasi akan berhenti tumbuh. Hanya sel yang disebut *stem sel* masih mempunyai kemampuan tumbuh, bila ada rangsangan untuk tumbuh.

3). Mendesak dan merusak sel-sel normal disekitarnya

Sel-sel tumor mendesak (*ekspansif*) sel-sel normal disekitarnya, yang berubah menjadi kapsul yang membatasi pertumbuhan tumor. Pada tumor jinak kapsul itu berupa kapsul sejati yang memisahkan gerombolan sel

tumor dengan sel-sel normal, sedang pada tumor ganas berupa kapsul palsu (*pseudocapsul*), karena kapsul itu dapat ditembus atau diinfiltrasi oleh sel-sel kanker.

4). Dapat bergerak sendiri (amoeboid)

Sel-sel kanker dapat bergerak sendiri seperti amoeba dan lepas dari gerombolan sel-sel tumor induknya, masuk diantara sel-sel normal disekitarnya. Hal ini menimbulkan infiltrasi atau invasi ke jaringan atau organ disekitarnya, dan metastase atau anak sebar di kelenjar limfe atau di organ lainnya.

5). Tidak mengenal koordinasi dan batas-batas kewajaran

Ketidakwajaran itu antara lain disebabkan oleh kurang adanya daya adhesi dan kohesi, tidak mengenal kontak inhibisi, tidak mengenal tanda posisi, dan tidak mengenal batas kepadatan.

6). Tidak menjalankan fungsinya yang normal.

Sel-sel kanker dapat merusak fungsi organ yang ditumbuhinya karena membran sel kanker tidak mengandung fibronektin, suatu glukoprotein yang dapat menghambat pertumbuhan sel (Sukardja, 2000).

b. Karsinogen dan Karsinogenesis

Karsinogen secara umum dapat diartikan sebagai penyebab penyakit kanker. Penyebab penyakit kanker hingga kini dapat digolongkan menjadi 3 faktor yaitu: fisika, virus dan senyawa kimia atau senyawa karsinogen (Mulyadi, 1997). Zat karsinogen adalah zat yang dapat mengakibatkan tumor pada kontak dengannya (lokal, inhalasi) atau secara oral (usus) (Tjay dan Raharja, 2002).

Karsinogenesis dapat diartikan sebagai proses terjadinya kanker (Mulyadi, 1997). 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).

c. Siklus pembelahan sel kanker

Sel kanker berada dalam 3 keadaan, sel yang sedang membelah atau dalam siklus proliferasi, sel dalam keadaan istirahat, sel yang secara permanen tidak dapat membelah (Ganiswara dan Nafrialdi, 1995). Skema pembelahan sel kanker dapat dilihat pada gambar 1.



Gambar 1. Skema pembelahan sel pada sel kanker (Nafrialdi dan Ganiswara, 1995)

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*). Pada akhir fase *G1* terjadi peningkatan RNA disusul dengan fase *S* yang merupakan saat terjadinya replikasi DNA. Setelah fase *S* berakhir, sel masuk dalam fase pramitosis (*G2*) dengan ciri sel berbentuk tetraploid, mengandung DNA dua kali lebih banyak daripada sel fase lain dan masih berlangsungnya sintesis RNA dan protein. Sewaktu fase mitosis berlangsung (fase *M*) sintesis protein dan RNA berkurang tiba-tiba dan terjadi pembelahan menjadi 2 sel. Setelah itu sel dapat memasuki interfase untuk kembali memasuki

fase *G1*, inilah saat proliferasi 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 dalam siklus proliferasi dan fase *G0* (Ganiswara dan Nafrialdi, 1995).

d. Regulasi *cell cycle*

Regulasi daur sel (*cell cycle*) menentukan proses pertumbuhan sel. Pada sel kanker terjadi regulasi abnormal dari *cell cycle* tersebut. Kanker muncul dari akumulasi perubahan genetik yang menyebabkan sel berkembang tanpa kontrol dan perubahan ini melibatkan empat sampai enam perubahan genetik (Hanahan dan Weinberg, 2000). Pertumbuhan menunjukkan adanya perubahan ukuran sel dan merupakan hasil akhir dari proses-proses yang berpengaruh pada kehidupan sel tersebut seperti proliferasi, diferensiasi dan kematian sel. Sel yang mengalami diferensiasi tidak mengalami proliferasi atau potensi proliferasi sel tersebut berkurang. Sel kanker seringkali dikatakan sebagai sel yang berproliferasi lebih cepat dibandingkan dengan keadaan normalnya (King, 2000). Regulasi *Cell cycle* dapat dilihat pada gambar 2.

Gambar 2. Regulasi *Cell cycle* (Frank and Teich, 1997)

Cell cycle progression terdiri atas fase sintesis (S) dan fase mitosis (M) yang dipisahkan oleh fase *gap* 1 (G_1) dan fase (G_2). Adanya signal ekstra seluler akan menginduksi *Cyclin D* (Cyc D). Fosforilasi pRb oleh cdk4/6 terjadi melalui pembentukan kompleks Cyc D dengan *cyclin dependent kinase* (cdk 4/6). Fosforilasi pRb menyebabkan lepasnya E_2F dari kompleks pRb dengan E_2F .

E_2F merupakan transkripsi *cyc F*, *cyc A* dan protein-protein lainnya yang terlibat dalam regulasi *cell cycle*. *Cyc E* dan *cyc A* membentuk kompleks dengan cdk2 dan melanjutkan fosforilasi pRb. E_2F yang dihasilkan gen-gen esensial untuk proses tersebut dapat dihambat oleh protein p53, Cip/Kip (p21, p27), *inhibitor kinase* / INK4 (p15, p16, p18, p19) yang merupakan penghambat cdk (CKI) (Horwitz, 2000 *cit* Dai, 2003).

e. Penanggulangan kanker

Hingga kini pengobatan neoplastik atau kanker dapat dilakukan dengan 3 cara yaitu: pembedahan (operasi), radiasi dan dengan pemberian obat anti neoplastik atau anti kanker (Mangan, 2003). Operasi yaitu dengan mengambil daerah yang terserang kanker. Sedangkan radiasi yaitu dengan menggunakan sinar X berkekuatan tinggi yang dapat dilakukan secara internal maupun eksternal (Riono, 1999). 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).

Penggunaan kemoterapi antikanker belum memberikan hasil optimal karena obat tersebut bekerja tidak spesifik. Masalah lain dalam kemoterapi

adalah timbulnya resistensi dari sel kanker terhadap antikanker tersebut yang membuat antikanker tersebut tidak sensitif (Sonlimar *et al.*, 2002).

2. Kanker Serviks (leher rahim)

Di Indonesia, karsinoma *cervix* uteri menempati urutan pertama dari penyakit keganasan yang ada, sedangkan di negara maju berada pada urutan ke dua setelah karsinoma payudara (Tambunan, 1997). Kanker ini telah banyak menyebabkan kematian karena biasanya terlambat ditemukan dan diobati (Mangan, 2003).

Kanker *cervix* atau kanker leher rahim adalah kanker yang terjadi pada *cervix uterus*, suatu daerah pada organ reproduksi wanita yang merupakan pintu masuk ke arah rahim (uterus) dengan vagina terjadi karena adanya HPV (*Human Papilloma Virus*) (Riono, 1999). Kelompok virus ini telah diketahui mempunyai kemampuan menyebabkan proliferasi sel epitel, yang pada keadaan tersebut kelompok virus ini menyebabkan terjadinya pertumbuhan berpapil-papil (Underwood, 1999). Pada stadium dini, kanker jenis ini sering tidak menunjukkan tanda-tanda atau gejala yang khas (Mangan, 2003).

Kanker leher rahim terjadi karena infeksi HPV (*Human Papilloma Virus*). Selain menginfeksi, HPV penyebab kanker mengekspresi protein E6 dan E7 yaitu protein *suppressor* yang berpengaruh pada proliferasi sel dan proses apoptosis. E6 yang dihasilkan akan mendegradasi p53 sehingga sel tidak mengalami apoptosis ataupun memasuki *cell cycle arrest* pada fase G1/S dan

protein E7 yang terekspresi akan mendegradasi dan menginaktivasi pRb yang mengakibatkan sel berproliferasi terus-menerus (*cit Dai, 2003*).

3. Sel HeLa

Sel HeLa merupakan continuous *cell lines* yang tumbuh sebagai sel yang semi melekat. Sel HeLa diturunkan dari sel epitel kanker leher rahim (*cervix*) manusia. Sel ini diisolasi sejak tahun 1951 dari rahim wanita penderita kanker leher rahim, berasal dari Baltimore USA yang bernama Henrietta Lack yang berusia 30 tahun (Labwork, 2000 *cit Julia, 2001*).

Sel HeLa dapat digunakan untuk tes antitumor, transformasi uji tumorigenesitas, uji sitotoksitas, biologi sel dan invasi bakteri. Sel HeLa secara morfologi merupakan sel epithelial dan sudah dimasuki oleh *Human Papiloma Virus* (HPV) TIPE 18. Sel ini bersifat immortal dan sangat agresif sehingga mudah untuk menginvasi kultur sel lain (Doyle dan Griffith, 1998).

Pada umumnya uji sitotoksik secara *in vitro* dapat digunakan primer maupun subkultur yang merupakan turunan dari sel primer disebut sebagai *cell lines* (Setyowati, 2004).

Media yang digunakan pada kultur sel HeLa adalah RPMI 1640- serum. Media RPMI mengandung nutrisi yang dibutuhkan sel seperti asam amino, vitamin, garam-garam anorganik dan glukosa. Serum mengandung hormon yang memacu pertumbuhan sel, albumin merupakan protein transport, lipid yang diperlukan untuk pertumbuhan sel dan mineral yang merupakan kofaktor enzim. Seluruh komponen dalam media RPMI-serum tersebut untuk memberikan

nutrisi yang cukup pada sel untuk tetap bertahan hidup dan memperbanyak diri (Freshney, 1987).

4. Skrining aktifitas tanaman obat Indonesia

Tumbuhan yang beraneka ragam di daerah tropis merupakan sumber obat-obatan untuk penyakit manusia. Salah satu tanaman obat asal negara tropis yang berpotensi untuk dikembangkan sebagai obat melawan kanker adalah ceplukan (Anonim, 2006).

Selain pengobatan secara medis, saat ini telah berkembang tehnik pengobatan dengan menggunakan tanaman obat (Mardiana, 2004). Cara pengobatan dengan tanaman obat tradisional umumnya belum mempunyai dasar yang rasional baik secara laboratoris atau maupun klinis. Dalam rangka memperoleh kebenaran ilmiah tentang khasiat tumbuhan dalam menghambat pertumbuhan kanker maka perlu diuji identifikasi secara laboratoris efek anti karsinogenik dan identifikasi senyawa berkhasiat (Sugianto *et al.*, 2003).

Pemanfaatan tanaman ceplukan sebagai obat tradisional sudah mulai dilakukan sejak zaman dahulu (Pitojo, 2002). Menurut studi fitokimia, kandungan kimia ceplukan (*Physalis angulata* Linn.) secara biologi memiliki beberapa tipe zat aktif, umumnya meliputi flavonoid, alkaloid dan beberapa tipe yang berbeda dari steroid. Berdasar penelitian terdahulu menunjukkan bahwa ceplukan dapat digunakan sebagai stimulan sistem imun dan efektif toksik pada beberapa tipe kanker dan sel leukimia, dan memiliki efek antimikroba (Hsieh *et al.*, 2006).

a. Ekstraksi

Metode dasar penyarian adalah maserasi, perkolasi dan dengan menggunakan alat Soxhlet. Pemilihan terhadap ketiga metode tersebut disesuaikan dengan kepentingan dalam memperoleh sari yang baik (Anonim, 1986). Metode penyarian antara lain:

1). Metode Maserasi

Maserasi merupakan cara penyarian yang sederhana. Maserasi dilakukan dengan cara merendam serbuk simplisia dalam cairan penyari. Cairan penyari akan menembus dinding sel dan masuk ke dalam rongga sel mengandung zat aktif, zat aktif akan larut dan karena adanya perbedaan konsentrasi antara larutan zat aktif di dalam sel dengan di luar sel, maka larutan yang terpekat di desak keluar. Peristiwa tersebut berulang sehingga terjadi keseimbangan konsentrasi antara larutan di luar dan di dalam sel (Anshel, 1989).

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).

2). 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 osmosa, adhesi, daya kapiler, dan daya geseran (Anonim, 1986)

Cara perkolasi lebih baik dibandingkan dengan cara maserasi karena :

- a). Aliran cairan penyari menyebabkan adanya pergantian larutan yang terjadi dengan larutan yang konsentrasinya lebih rendah, sehingga meningkatkan derajat perbedaan konsentrasi
- b). Ruang 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 (Anonim, 1986).

3). Penyarian dengan alat Soxhlet

Bahan yang akan disari berada dalam sebuah kantong ekstraksi (kertas, karbon) di dalam sebuah alat ekstraksi dari gelas yang bekerja berkesinambungan. Wadah gelas yang mengandung kantong diletakkan diantara labu suling dan suatu pendingin air balik dan dihubungkan melalui pipa pipet. Labu tersebut berisi bahan pelarut yang menguap dan jika diberi pemanasan, pelarut tersebut akan menguap mencapai kedalaman pendingin air balik melalui pipa pipet, pelarut itu berkondensasi di dalamnya, menetes kedalam serbuk yang disari. Larutan berkumpul di dalam wadah gelas dan setelah mencapai tinggi maksimum secara

otomatis ditarik kedalam labu, dengan demikian zat yang tersari terkumpul di dalam labu tersebut (Voight, 1986).

Pemilihan cairan penyari harus mempertimbangkan banyak faktor.

Cairan penyari memenuhi kriteria:

- a. Murah, mudah diperoleh
- b. Tidak mudah menguap
- c. Stabil fisika dan kimia, dan bereaksi netral
- d. Bereaksi netral
- e. Selektif
- f. Tidak mempengaruhi zat berkhasiat dan diperbolehkan dalam peraturan

(Anonim, 1986).

b. Tanaman Ceplukan (*Physalis angulata* Linn.)

1). Klasifikasi tanaman

Devisi	: Spermatophyta
Subdivisi	: Angiospermae
Kelas	: Dicotyledonae
Sub kelas	: Sympetalae
Ordo	: Tubiflorae (Solanaleus, personatae)
Famili	: Solanaceae
Genus	: <i>Physalis</i>
Spesies	: <i>Physalis angulata</i> Linn.

(Van Steenis, 1997).

2). Nama lain (Sinonim)

Ceplukan, Ceplokan dan Ciplukan (Jawa); Cecendet, Cecendetan, Cecenet (Sunda); Yoryoran (Madura); Keceplokan, Angket (Bali); serta daun boba dan daun kapo-kapo (Sumatra) (Mangan, 2003).

3). Kandungan kimia Ceplukan (*Physalis angulata* Linn.)

Kandungan kimia yang terdapat dalam ceplukan diantaranya saponin, flavonoid, polifenol, asam klorogenat, zat gula, elaidic acid dan *physaline* (Mangan, 2003).

Zat yang terkandung dalam buah adalah sitrun, pada daun dan kelopak terdapat *physaline* (C₁₄H₁₀O₅) (Sastroamidjojo, 2001). Biji tanaman ceplukan mengandung 12-25% protein, 15-40% minyak lemak dengan komponen utama asam palmitat dan asam stearat (10-20%), pada akar mengandung alkaloid, daun pada umumnya ditemukan glikosida flavonoid sedangkan pada tunas dari hasil kultur jaringan tumbuhan ditemukan flavonoid dan saponin (Sudarsono *et al.*, 2002).

4). Morfologi Tanaman

Herba 1 tahun, tegak, tinggi 0,1 – 1 m. Bagian yang hijau berambut pendek atau boleh dikatakan gundul batang berusuk bersegi tajam, berongga helaian daun bulat telur melayang bentuk lanset, dengan ujung runcing, bertepi rata atau tidak, 5 – 15 kali 2,5 – 10,5 cm. Tangkai bunga tegak dengan ujung yang mengangguk, langsing, lembayung, 8 – 23 mm, kemudian tumbuh sampai 3 cm. kelopak bercelah 5, berbagi kurang dari separo, dengan taju-taju bersudut 3, runcing, hijau, dengan rusuk yang

lembayung. Mahkota bentuk lonceng lebar, tinggi 7 – 9 mm, kuning muda dengan pangkal hijau, tepian berlekuk 5, tidak dalam, dalam leher dengan noda-noda coklat atau kuning coklat, di bawah tiap noda terdapat kelompokan rambut-rambut pendek, rapat yang berbentuk V. Tangkai sari kuning pucat, kepala sari seluruhnya biru muda. Putik gundul, kepala sari bentuk bonggol kelopak buah yang dewasa menggantung bentuk bulat telur, panjang 2 -4 cm, kuning hijau, berurat lembayung. Buah buni bulat memanjang, pada masak kuning, panjang 14 – 18 mm, dapat dimakan. Asalnya dari Amerika, seluruh Jawa, 1 – 1.550 m. Di kebun, tegalan, tepi jalan, semak, hutan ringan, dan tepi hutan. *Ceplukan*, **Ind, J**, *Cecendet*, **S, Yurnyuran, Md** (Van Steenis, 1997).

5). Manfaat tanaman

Tanaman ceplukan memiliki efek farmakologis yaitu tanaman ceplukan bersifat analgetik (penghilang rasa nyeri), diuretik (peluruh air seni), *detoxifies* (penetrasi racun), pereda batuk, serta pengaktif fungsi kelenjar-kelenjar tubuh. Saponin yang terkandung dalam ceplukan memberikan rasa pahit dan berkhasiat sebagai antitumor dan menghambat pertumbuhan kanker, terutama kanker usus besar, sementara flavonoid dan polifenol berkhasiat sebagai antioksidan (Mangan, 2003). Berdasarkan studi terdahulu menunjukkan bahwa ceplukan sebagai stimulan sistem imun yang efektif toksik pada beberapa tipe kanker dan sel leukemia dan memiliki efek antimikroba. Beberapa ekstrak dari ceplukan diekstraksi dari steroid tanaman yang disebut *Physaline*, telah menunjukkan aktivitas *in vitro* dan *in*

vivo yang kuat dalam melawan berbagai tipe sel kanker pada manusia dan hewan (Hsiech *et al.*, 2006).

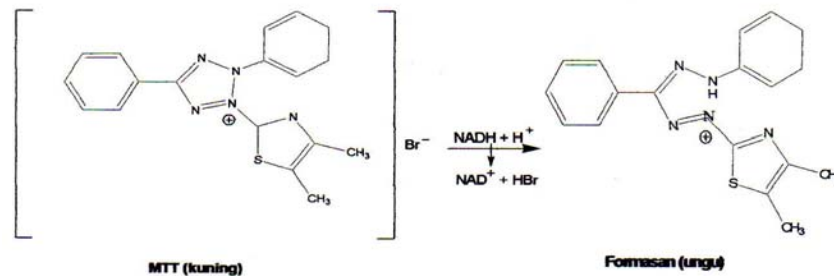
5. Uji Sitotoksik

Uji sitotoksik merupakan perkembangan untuk mengidentifikasi obat sitotoksik baru atau deteksi obat dengan aktivitas antitumor (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 dikorelasi hasilnya pada manusia karena adanya perbedaan antara kedua *spesies* (Freshney, 1986). Pengembangan metode *in vitro* sebagai alternatif sebagai pengganti pengujian menggunakan hewan uji mempunyai relevansi cukup baik yang bertujuan untuk mendeteksi potensi ketoksikan suatu obat pada manusia (Doyle dan Griffith, 2000).

Beberapa metode umum yang digunakan untuk uji sitotoksik adalah:

- a. Metode MTT
- b. Perhitungan langsung (Junaedi, 2005).

Efek sitotoksik dari ekstrak ditentukan dengan mengukur jumlah sel hidup menggunakan pereaksi MTT, yaitu suatu garam tetrazolium yang dapat dipecah oleh sistem reduktase suksinat-tetrazolium menjadi formazan. Formazan merupakan zat berwarna ungu dan setelah ditambah dengan stop solution, intensitas warna ungu yang terbentuk dapat ditetapkan secara spektrofotometri (Sigma, 1999). Dalam hal ini stop solution berfungsi untuk mendenaturasi protein (berstruktur kuartener) menjadi unit rantai polipeptida dan membentuk kompleks SDS-polipeptida dan untuk melarutkan garam formazan (Burgess, 1995). Reaksi reduksi MTT menjadi formazan dapat dilihat pada gambar 3.



Gambar 3. Reaksi Reduksi MTT Menjadi formazan (Mosmann, 1983).

Uji sitotoksik ini digunakan untuk menentukan 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). Nilai IC_{50} yang menunjukkan potensi suatu senyawa sebagai sitostatika apabila semakin besar harga IC_{50} maka senyawa tersebut semakin tidak toksik.

E. HIPOTESIS

Berdasarkan studi terdahulu menunjukkan bahwa ceplukan sebagai stimulan sistem imun yang efektif toksik pada beberapa tipe kanker dan sel leukemia dan memiliki efek antimikroba (Hsieh *et al.*, 2006). Penelitian yang dilakukan oleh Sutrisna (2006) ekstrak etanol ceplukan mempunyai efek sitotoksik dengan IC_{50} sebesar 36,674 $\mu\text{g/ml}$ terhadap sel kanker payudara MCF-7 (Sutrisna, 2006).

Berdasarkan penelitian di atas maka dapat disusun suatu hipotesis bahwa ekstrak etanolik tanaman ceplukan (*Physalis angulata* Linn.) mempunyai efek sitotoksik dan dapat menghambat kinetika proliferasi sel HeLa.