

SKRIPSI

UJI EFEK TERATOGENIK EKSTRAK TEMU PUTIH (*Curcuma zedoaria* (Berg.) Roscoe) PADA TIKUS

TERATOGENIC TEST OF WHITE TURMERIC EXTRACT (*Curcuma zedoaria* (Berg.) Roscoe) IN RATS

Disusun dan diajukan oleh

KHUSNUL INAYAH

N011 17 1333



**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021**

**UJI EFEK TERATOGENIK EKSTRAK TEMU PUTIH (*Curcuma zedoaria*
(Berg.) Roscoe) PADA TIKUS**

**TERATOGENIC TEST OF WHITE TURMERIC EXTRACT (*Curcuma*
zedoaria (Berg.) Roscoe) IN RATS**

SKRIPSI

untuk melengkapi tugas-tugas dan memenuhi
syarat-syarat untuk mencapai gelar sarjana

**KHUSNUL INAYAH
N011171333**

**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021**

**UJI EFEK TERATOGENIK EKSTRAK TEMU PUTIH (*Curcuma zedoaria*
(Berg.) Roscoe) PADA TIKUS**

KHUSNUL INAYAH
N011 17 1528


Disetujui oleh :

Pembimbing Utama



Sumarheni, S.Si., M.Sc., Apt.
NIP. 19811007 200812 2 001

Pembimbing Pendamping



Yayu Mulsiani Evary, S.Si., M.Pharm.Sci., Apt
NIP. 19850417 20154 1 001

Pada tanggal 19-10-2021

LEMBAR PENGESAHAN

UJI EFEK TERATOGENIK EKSTRAK TEMU PUTIH (*Curcuma zedoaria* (Berg.) Roscoe) PADA TIKUS

TERATOGENIC TEST OF WHITE TURMERIC EXTRACT (*Curcuma zedoaria* (Berg.) Roscoe) IN RATS

Disusun dan diajukan oleh:

KHUSNUL INAYAH
N011 17 1333

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Sarjana Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin pada Tanggal 31 Agustus 2021 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping

Sumarhent, S.Si., M.Sc., Apt.
NIP. 19811007 200812 2 004

Yayu Mulsiani Evary, S.Si., M.Pharm.Sci., Apt.
NIP. 19850417 20154 1 001

Ketua Prodi S1 Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin



Firzan Nainu, S.Si., M.Biomed.Sc., Ph.D., Apt.
NIP. 19820610 200801 1 012

PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Yang bertanda tangan dibawah ini ;

Nama : Khusnul Inayah
NIM : N011171333
Program Studi : Farmasi
Jenjang : S1

Menyatakan dengan ini bahwa Skripsi dengan Judul Uji Efek Teratogenik Ekstrak Temu Putih (*Curcuma zedoaria* (Berg.) Roscoe.) Pada Tikus adalah karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila dikemudian hari skripsi karya saya ini terbukti bahwa sebagian atau keseluruhannya adalah hasil karya orang lain yang saya pergunakan dengan cara melanggar hak cipta pihak lain, maka saya bersedia menerima sanksi.

Makassar, 19-10-2021

Yang Menyatakan

 Khusnul Inayah
E87BDAJX485778918

UCAPAN TERIMA KASIH

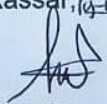
Alhamdulillah, puji syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT atas berkat, rahmat, dan petunjuk-Nya maka skripsi ini dapat diselesaikan. Berkat bantuan dan dorongan dari berbagai pihak penulis dapat melewati berbagai macam hambatan untuk menyelesaikan skripsi ini. Untuk itu, penulis ingin mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Kedua Orang tua penulis Ibu Nurdayana Hamka dan Bapak Muh.Anwar Tabrani serta Saudara-saudara penulis atas segala doa, dukungan moril, materil, dan selalu memberikan semangat kepada penulis.
2. Ibu Sumarheni, S.Si., M.Sc., Apt. selaku pembimbing utama dan Ibu Yayu Mulsiani Evary, S.Si., M.Pharm.Sci., Apt. selaku pembimbing pendamping yang telah meluangkan waktu, memberikan ilmu, arahan dan membimbing penulis dalam pembuatan skripsi ini dan membantu penulis menyelesaikan skripsi tepat waktu.
3. Ibu Prof. Dr.Elly Wahyudin, DEA., Apt. dan Pak Muhammad Aswad, S.Si., M.Si., Ph.D., Apt. selaku tim penguji yang telah meluangkan waktu untuk memberikan banyak saran dan masukan yang membangun dalam penyelesaian skripsi ini.
4. Ibu Dr. Risfah Yulianty, S.Si., M.Si., Apt. selaku penasehat akademik yang telah memberikan banyak nasehat dan arahan selama penulis menempuh studi di Fakultas Farmasi.

5. Dekan dan para Wakil Dekan serta seluruh staf dosen dan pegawai Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin, atas ilmu, motivasi, bantuan, dan segala fasilitas yang diberikan selama penulis menempuh studi hingga menyelesaikan penelitian ini.
6. Kakak-kakak yang selalu memberikan bantuan kepada penulis dalam pengerjaan penelitian dan penyusunan skripsi, dan tak hentinya memberikan dukungan dan semangat kepada penulis, Kak Jauhari, S.Si., Apt., dan Kak Anwar Sam., S.Si., Apt.
7. Sahabat-sahabat penulis, Nurhalisa Amalia Achmad, Hamita Esa Putri, Islamiaty Burhanuddin, Nurfadilla Mutmainna, Dhandy Khashar Pratama, Muhammad Azhar, Rusmainnah, dan LM. Alif Fauzan yang selalu memberikan bantuan kepada penulis selama menjalani perkuliahan serta memberikan semangat dan dukungan kepada penulis.
8. Semua pihak yang telah membantu yang tidak sempat disebutkan namanya satu persatu.

Penulis menyadari bahwa penyusunan skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan. Oleh karena itu penulis sangat mengharap saran dari berbagai pihak. Semoga karya ini dapat bermanfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan. Aamiin Yarabbal Alamin.

Makassar, 14-10-2021



Khusnul Inayah

ABSTRAK

KHUSNUL INAYAH. Uji Efek Teratogenik Ekstrak Temu Putih (*Curcuma zedoaria* (Berg.) Roscoe) Pada Tikus (Sumarheni dan Yayu Mulsiani Evary)

Obat-obatan yang bersifat teratogenik seperti yang digunakan dalam mencegah dan mengobati kanker, secara umum tidak diperkenankan dikonsumsi oleh ibu hamil karena dapat melintasi plasenta serta memberikan paparan pada embrio dan janin (teratogenesis). Temu putih mengandung senyawa polifenol dengan aktivitas biologi sebagai antioksidan, antiinflamasi, kemopreventif, dan kemoterapi. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek teratogenik dari pemberian ekstrak temu putih pada tikus putih hamil. Sebanyak 25 ekor tikus dibagi menjadi 5 kelompok perlakuan ($n=5$) yaitu K1 (temu putih dengan dosis 50 mg/kgBB), K2 (temu putih dengan dosis 500 mg/kgBB), K3 (temu putih dengan dosis 1000 mg/kgBB), K4 (Kontrol Sehat), K5 (Kontrol Doxorubicin). Perlakuan pemberian ekstrak temu putih dilakukan selama 14 hari. Pada hari ke-19 kehamilan, dilakukan pembedahan pada induk tikus untuk pengambilan fetus, kemudian dilakukan pengukuran uji teratogenik meliputi jumlah total fetus tikus, panjang dan bobot fetus, kelengkapan kerangka tulang, dan resorpsi pada fetus. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian ekstrak temu putih tidak berpengaruh terhadap bobot, panjang, kelengkapan kerangka, resorpsi, dan kelengkapan organ pada fetus. Berdasarkan hasil uji, terdapat perbedaan yang signifikan pada jumlah fetus pada ekstrak temu putih dosis 1000 mg ($p<0,05$), namun tidak berpengaruh terhadap jumlah fetus pada dosis 50 mg, dan 500 mg. Sehingga dapat disimpulkan bahwa pemberian ekstrak temu putih tidak berpotensi memberikan efek teratogenik pada tikus.

Kata Kunci : Temu putih, teratogenik, uji teratogenik, kanker, antikanker.

ABSTRACT

KHUSNUL INAYAH. Teratogenic Test of White Turmeric (*Curcuma zedoaria* (Berg.) Roscoe) Extract in Rats (Sumarheni and Yayu Mulsiani Evary).

Teratogenic drugs, such as those used in preventing and treating cancer, are generally not allowed to be consumed by pregnant women because they can pass the placenta and expose the embryo to the drugs. *Curcuma zedoaria* (White turmeric) contains curcumin in its rhizome extract which is a polyphenolic compound with biological activity as antioxidant, anti-inflammatory, chemopreventive, and chemotherapy. This study aims to determine the teratogenic effect of giving white turmeric extract to pregnant rats. A total of 25 rats were divided into 5 treatment groups (n=5) namely K1 (White Intersection with a dose of 50 mg/kg BW), K2 (White Intersection with a dose of 500 mg/kg BW), K3 (White Intersection with a dose of 1000 mg/kg BW), K4 (Healthy Control) K5 (Doxorubicin Control). The treatment of white turmeric extract was carried out for 14 days. On the 19th day of pregnancy, the mother rats were operated on for fetal retrieval, then teratogenic test measurements were carried out including the total number of rat fetuses, length and weight of the fetuses, completeness of the bone skeleton, and fetal resorption. The results showed that the administration of white turmeric extract did not affect weight, length, skeletal completeness, resorption, and organ completeness in the fetus. Based on the test results, there was a significant difference in the number of fetuses at a dose of 1000 mg of white turmeric extract ($p < 0.05$), but it did not affect the number of fetuses at a dose of 50 mg and 500 mg. So it can be concluded that the administration of white turmeric extract does not have the potential to give teratogenic effects on rats.

Keyword : White turmeric, teratogenic, teratogenic test, cancer, anti cancer

DAFTAR ISI

halaman

UCAPAN TERIMAKASIH	vi
ABSTRAK	vii
ABSTRACT	ix
DAFTAR ISI	x
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
BAB I PENDAHULUAN	1
I.1 Latar Belakang	1
I.2 Rumusan Masalah	3
I.3 Tujuan Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
II.1 Temu Putih	5
II.1.1 Morfologi Tumbuhan	5
II.1.2 Klasifikasi Temu Putih	6
II.1.3 Kandungan Kimia	6
II.1.4 Manfaat Temu Putih	7
II.2 Antikanker	7
II.2.1 Mekanisme Antikanker	8
II.2.2 Jalur Persinyalan Kurkumin Sebagai Antikanker	9
II.3 Ekstraksi	11
II.3.1 Ekstraksi Maserasi	11
II.4 Teratologi	12
II.4.1 Prinsip Umum Teratologi	12
II.5 Teratogen	13
II.5.1 Mekanisme Paparan Teratogen	13
II.6 Uji Teratogenik	15

BAB III METODE PENELITIAN	16
III.1 Alat dan Bahan	16
III.1.1 Alat	16
III.1.2 Bahan	16
III.2 Penyiapan Sampel Ekstrak	16
III.3 Ekstraksi Sampel	17
III.4 Penyiapan dan Penggunaan Hewan Uji	17
III.5 Induksi Doxorubicin (5mg/KgBB)	18
III.6 Pemberian Ekstrak Etanol Temu Putih	18
III.7 Uji Efek Teratogenik	18
III.8 Defenisi Operasional	20
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	22
IV.1 Ekstraksi Temu Putih	22
IV.2 Data Penelitian	22
IV.2.1 Data Bobot Badan	22
IV.2.2 Analisis data Hasil Pengamatan Jumlah Fetus Tikus	23
IV.2.3 Analisis data Hasil Pengamatan Bobot dan Panjang Fetus Tikus	24
IV.2.4 Analisis data Hasil Pengamatan Kelengkapan Organ dalam dan luar Fetus Tikus	26
IV.2.5 Analisis data Hasil Pengamatan Kelengkapan Kerangka Tulang Fetus Tikus	28
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	32
V.1 Kesimpulan	32
V.2 Saran	32
DAFTAR PUSTAKA	33
LAMPIRAN	37

DAFTAR TABEL

Tabel	halaman
1. Hasil Ekstraksi	22
2. Data Bobot Badan	22
3. Jumlah Fetus per induk Tikus	23
4. Panjang dan Bobot Fetus	25
5. Kelainan organ dalam Fetus	27
6. Kelainan Organ Luar Fetus	27
7. Kelengkapan Kerangka Vertebra	29
8. Kelengkapan Kerangka Tulang Depan dan Belakang	29
9. Data Statistik Jumlah Fetus Tikus dengan Tukey HSD	42
10. Data Statistik Jumlah Fetus Tikus dengan One Way Anova	41
11. Data Statistik Jumlah Fetus Tikus dengan Post Hoc Tests	43
12. Data Statistik Jumlah Panjang Fetus dengan Tukey HSD	43
13. Data Statistik Jumlah Panjang Fetus dengan One Way Anova	44
14. Data Statistik Jumlah Panjang Fetus dengan Post Hoc Tests	44
15. Data Statistik Jumlah Bobot Fetus dengan Tukey HSD	45
16. Data Statistik Jumlah Bobot Fetus dengan One Way Anova	45
17. Data Statistik Jumlah Bobot Fetus dengan Post Hoc Tests	46

DAFTAR GAMBAR

Gambar	halaman
1. Rimpang Temu Putih	6
2. Contoh Kerangka Fetus Normal dan Tidak Normal	19
3. Sampel Rimpang Temu Putih	48
4. Perajangan Simplisia	48
5. Proses Maserasi	48
6. Proses Penyaringan	48
7. Ekstrak Kental Rimpang Temu Putih	48
8. Pembuatan Nacmc 1%	48
9. Pembuatan Ekstrak Temu Putih	49
10. Suspensi Ekstrak Temu Putih	49
11. Penimbangan Bobot Induk Tikus	49
12. Pemberian Doxorubicin Secara Intraperitoneal	49
13. Pemberian Ekstrak Temu Putih Secara Peroral	49
14. Laparaktomi untuk Pengambilan Fetus	49
15. Pengamatan Organ dalam dan Luar Fetus Tikus yang direndam Larutan Bouin	50
16. Pengukuran Panjang Fetus Tikus	50
17. Penimbangan Bobot Fetus Tikus	50
18. Fetus direndam dalam Aseton	50
19. Pengamatan Kerangka tulang yang direndam Larutan Alizarin 0.001%	50

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	halaman
1. Skema Kerja Penyiapan Ekstrak Kental Etanol Temu Putih	37
2. Skema Kerja Rancangan Penelitian	38
3. Skema Kerja Pewarnaan Rangka	39
4. Skema Kerja Kelengkapan Organ dalam dan Luar Fetus	40
5. Perhitungan Dosis	41
6. Perhitungan Persen Rendemen	42
7. Analisis Statistik	43
8. Dokumentasi Penelitian	48
7. Surat Keterangan Determinasi Tanaman	51
8. Surat Rekomendasi Kode Etik	52

BAB I

PENDAHULUAN

I. 1 Latar Belakang

Di Indonesia terdapat berbagai sumber daya hayati, termasuk beragam spesies tumbuhan. Salah satunya adalah tumbuhan dari suku empon-empon (*Zingiberaceae*) yang telah lama digunakan dalam pengobatan tradisional. Suku *zingiberaceae* terdiri dari 47 genus dan 1400 spesies, delapan diantaranya banyak digunakan sebagai bahan obat, contohnya tanaman temu putih (*Curcuma zedoaria* (Berg.) Roscoe) (Rukmana,1994). Temu putih ini seringkali dimanfaatkan masyarakat sebagai obat herbal untuk mencegah atau mengobati kanker baik dalam bentuk tunggal maupun campuran (Nur & Lucie, 2015).

Temu putih mengandung kurkumin di dalam ekstrak rimpangnya yang merupakan senyawa polifenol dengan aktivitas biologi sebagai antioksidan, antiinflamasi, kemopreventif, dan kemoterapi (Wilson et al., 2005). Ekstrak temu putih pada dosis 500 mg/kgBB (73,33%), dan dosis 750 mg/kgBB (77,78%) terbukti dapat menghambat pertumbuhan tumor paru pada mencit betina, dan dosis 750 mg/kg memberikan efek antipiretik pada tikus (Murwanti et al., 2004) (Azam et al., 2014).

Pada beberapa penelitian, kurkumin yang terkandung dalam temu putih, telah terbukti dapat mengurangi dan menghambat sel tumor dan meningkatkan kualitas hidup pada tikus dengan mekanisme apoptosis sel kanker. Berdasarkan uji toksisitas dari hasil formulasi menggunakan

kurkumin, kurkumin tidak menyebabkan toksisitas pada hati dan ginjal pada hewan coba (Fazaruddin et al., 2014). Pada ekstrak etanol rimpang temu putih, diketahui terdapat kandungan polifenol, lainnya, dan juga mengandung senyawa metabolit sekunder golongan flavonoid, dan triterpenoid (Rosita, et al., 2007). Menurut penelitian Kitamura, et al., 2007, ekstrak etanol rimpang temu putih menunjukkan aktivitas menghambat sel-sel OVCAR-3, yaitu sel kanker ovarium manusia, sehingga mendukung upaya pemanfaatannya sebagai alternatif bahan baku obat herbal untuk terapi kanker (Kitamura, et al., 2007).

Dalam hal penggunaan bahan alam sebagai bahan baku obat, langkah penting yang harus dilakukan untuk memperkirakan derajat kerusakan yang diakibatkan suatu senyawa yaitu dengan menggunakan pengujian toksisitas. Uji toksisitas tersebut dilakukan untuk memastikan keamanan penggunaan produk obat herbal terhadap konsumen. Diantara berbagai uji toksisitas pada tahap praklinik, uji teratogenik merupakan bagian dari uji toksisitas khusus yang ditujukan untuk mengetahui efek toksik suatu senyawa terhadap fetus atau janin (BPOM No.7 tahun 2014).

Pada umumnya, obat-obat yang digunakan wanita hamil dapat menimbulkan resiko yang beragam. Senyawa kimia atau zat aktif obat dapat masuk ke dalam peredaran darah janin dan menimbulkan efek farmakologis atau mempengaruhi proses pembentukan organ pada janin (ber efek teratogen) (Mulyani et al., 2020).

Obat-obatan yang bersifat teratogenik seperti yang digunakan dalam mencegah dan mengobati kanker, secara umum tidak diperkenankan dikonsumsi oleh ibu hamil karena dapat melintasi plasenta serta memberikan paparan pada embrio dan janin (teratogenesis). Padahal, kanker juga dapat berkembang pada ibu yang sedang hamil, terutama kanker payudara. Salah satu obat yang berefek teratogen adalah Doxorubicin. Doxorubicin merupakan contoh obat kemoterapi yang sitotoksik terhadap ovarium karena dapat menimbulkan gangguan gonad atau hipogonadisme, sehingga obat ini tidak dapat dikonsumsi pada masa kehamilan (Wallace, et al.,2005).

Penggunaan ekstrak temu putih (latinnya) untuk efek farmakologi selain dalam terapi pencegahan dan pengobatan kanker juga relatif luas variasinya di masyarakat. Berdasarkan uraian di atas, pengujian efek teratogenik ekstrak temu putih perlu dilakukan. Dengan demikian , dapat diperoleh informasi keamanan berdasarkan hasil penelitian ilmiah sebagai bahan pertimbangan penggunaan ekstrak temu putih yang lebih rasional.

I.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana pengaruh pemberian ekstrak temu putih terhadap jumlah total fetus, jumlah fetus hidup, mati, dan resorpsi, bobot, panjang , kelengkapan organ dan kerangka tulang fetus tikus?
2. Bagaimana efek teratogenik pemberian ekstrak temu putih pada dosis 50 mg, 500 mg, dan 1000 mg?

I.3 Tujuan Penelitian

1. Untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak temu putih terhadap jumlah total fetus, jumlah fetus hidup, mati, dan resorpsi, bobot, panjang, kelengkapan organ dan kerangka tulang fetus tikus.
2. Untuk mengetahui efek teratogenik pemberian ekstrak temu putih pada kelompok dosis 50 mg, 500 mg, dan 1000 mg.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Temu Putih (*Curcuma zedoaria* (Berg.) Roscoe)

II.1.1 Morfologi Tumbuhan

Temu putih merupakan tanaman semak, tingginya mencapai 2 m yang tumbuh tidak berkelompok. Batangnya semu, bentuk silindris, lunak, batang yang berada di dalam tanah membentuk rimpang dan berwarna hijau pucat. Daun tunggal, berbentuk lanset (lonjong, ujung runcing, pangkal tumpul), panjangnya 0,6-1 m, lebarnya 10-20 cm, tulang daun menyirip tipis, berbulu halus, berwarna hijau bergaris ungu. Bunga majemuk, berbentuk tabung, keluar dari ketiak daun, menjulang ke atas membentuk bongkol bunga yang besar, panjangnya 7-15 cm, benang sari sepanjang $\pm 0,5$ cm melekat pada mahkota, tangkai putik panjangnya ± 2 cm dan berwarna putih. Mahkota bunga berwarna putih, panjangnya ± 2 cm, bentuk lonjong dengan tepi bergaris merah tipis atau kuning. Buah berbentuk kotak bulat, diameter 2-4 mm, berwarna hijau. Biji bulat, berwarna hitam. Rimpang berwarna putih atau kuning muda, dan memiliki rasa yang sangat pahit (Dio, 2008).

II.1.2 Klasifikasi Temu Putih



Gambar 1. Rimpang Temu Putih (*Curcuma zedoaria* (Berg.) Roscoe) (Dalimartha, 2003)

Klasifikasi temu putih berdasarkan hasil determinasi yaitu (terlampir):

Divisio	: Spermatophyta
Sub division	: Angiospermae
Class	: Monocotyledonae
Ordo	: Zingiberales
Famili	: Zingiberaceae
Genus	: Curcuma
Spesies	: <i>Curcuma zedoaria</i> (Christm) Roscoe.

II.1.3 Kandungan Kimia

Temu putih mengandung berbagai macam zat, satu diantaranya adalah kurkumin. Temu putih juga mengandung minyak atsiri. Minyak atsiri tersebut mengandung lebih dari 20 komponen seperti curzerenone (zedoarin) yang merupakan komponen terbesar. Kandungan lainnya adalah curzerene, pyrocurcuzerenone, curcumemone, epicurcumenol, curcumol, isocurcumenol, procurcumenol, kurkuminoid (diarilheptanoid), demetoksikurkumin, bisdemetoksikurkumin, dehydrocurdone, furanodienone, isofuranodienone, furanodiene, zederone, curdione,

monoterpen, sesquiterpendan 1,7 bis (4 hidroksifenil)- 1,4,6-heptatrien-3-on (Nugroho,2008).

II.1.4 Manfaat Temu Putih

Rimpang temu putih berkhasiat sebagai antiinflamasi, antikanker, antiradang (antiflogistik), antioksidan, dan fibrinolitik. Curcuma zedoaria dikenal sebagai salah satu simplisia yang mampu melindungi dan menyembuhkan banyak penyakit terutama tumor dan kanker (Handajani et al., 2003). Pada dosis 200-400 mg/kg, ekstrak etanol temu putih ditemukan efektif dalam mengurangi tingkat total kolesterol (Srividya et al., 2012). Selain itu, ekstrak temu putih pada dosis 500 mg/kgBB (73,33%), dan dosis 750 mg/kgBB (77,78%) terbukti dapat menghambat pertumbuhan tumor paru pada mencit betina, dan dosis 750 mg/kg memberikan efek antipiretik pada tikus (Murwanti et al., 2004) (Azam et al., 2014).

II.2 Antikanker

Antikanker merupakan zat kimia yang dapat menghambat atau mengganggu pertumbuhan sel tumor ganas. Senyawa-senyawa antikanker dapat disebut sebagai agen kemoterapeutik atau antineoplastik. Obat-obat antikanker dibagi menjadi dua golongan yaitu golongan sitotoksik dan hormon. Obat golongan sitotoksik berfungsi menghambat pertumbuhan sel, terutama sel-sel yang membelah. Sedangkan golongan senyawa-senyawa hormonal digunakan untuk

tumor-tumor pada jaringan yang sensitif hormon seperti payudara dan prostat (Stringer, 2006).

II.2.1 Mekanisme Antikanker

Secara umum, mekanisme antikanker dibagi menjadi beberapa golongan sebagai berikut :

1) Agen pengalkilasi

Agen pengalkilasi merupakan senyawa reaktif yang dapat mentransfer alkil untuk membentuk ikatan kovalen dengan DNA (Lullmann et al., 2000). Zat pengalkil berfungsi dalam pengobatan kemoterapi kanker secara luas karena terbukti efektif dalam mematikan sel kanker yang bereaksi langsung dengan DNA dalam sel kanker. Hal ini menyebabkan DNA kehilangan kemampuannya untuk melakukan replikasi sel (Harahap, 2003).

2) Golongan Antimetabolit

Golongan antimetabolit dapat disebut juga sebagai agen antiproliferasi. Obat golongan ini dapat dibagi menjadi 3 kelompok yaitu antagonis asam folat, pirimidin, dan purin yang memiliki mekanisme sebagai antagonis asam folat, purin dan pirimidin. Struktur obat memiliki kemiripan dengan tiga metabolit tersebut. Sel-sel tumor dapat tumbuh lebih cepat daripada sel-sel normal (Thurston, 2007).

3) Golongan Antibiotik

Secara umum, mekanisme kerja senyawa golongan antibiotik yaitu melalui interkalasi pada pasangan basa yang menyebabkan terpotongnya untai DNA dan mengganggu replikasi sel (Katzung, 2006).

4) Agen Antitubulin

Agen antitubulin bekerja menghambat siklus sel pada fasa M (mitosis sel) dengan cara berikatan pada protein mikrotubulus yang penting dalam pembentukan spindle (Neal, 2006).

5) Golongan Hormonal

Obat golongan hormonal digunakan untuk mengobati tumor-tumor yang sensitif hormon yang bertujuan mengurangi kadar hormon yang merangsang pertumbuhan tumor atau memblokir reseptor untuk hormon (Stringer, 2006).

II.2.2 Mekanisme Antikanker Kurkumin

1) Jalur Wnt/ β -catenin

Jalur persinyalan Wnt/ β -catenin pada kurkumin memiliki mekanisme kerja memblokir persinyalan Wnt dengan mengurangi aktivitas catenin. Kurkumin menghambat proliferasi dan menginduksi apoptosis hepatoseluler karsinoma dengan menginaktivasi jalur Wnt/ β -catenin (Wang, et al., 2019).

2) Jalur PI3K/Akt.

Jalur PI3K/Akt berperan mengontrol berbagai proses seluler, seperti proliferasi sel dan metabolisme. Jalur persinyalan PI3K/Akt

umumnya berkorelasi dengan karsinogenesis dan perkembangan kanker. Kurkumin dapat menginduksi penghentian siklus sel melalui penekanan jalur Akt. Penekanan jalur Akt menyebabkan terjadinya aktivitas antiproliferasi kurkumin pada sel kanker payudara. Dengan demikian, inaktivasi jalur PI3K/Akt dapat meningkatkan efek antineoplastik kurkumin pada kanker payudara (Wang, et al., 2019).

3) Jalur JAK/STAT

Disregulasi jalur JAK/STAT dapat menyebabkan etiologi berbagai kanker. Aktivitas antikanker kurkumin dimediasi melalui penonaktifan jalur JAK/STAT dengan cara menekan fosforilasi JAK dan STAT (Wang, et al., 2019).

4) Jalur p53

Penekanan sel tumor p53 berperan dalam patogenesis kanker manusia. Kurkumin mengaktifkan jalur sinyal p53. Aktivasi persinyalan p53 dapat mencegah proliferasi sel kanker dan menginduksi apoptosis sel (Wang, et al., 2019).

5) Jalur Apoptosis

Dalam aktivitasnya sebagai antikanker, kurkumin mengatur jalur apoptosis dengan cara menginduksi apoptosis sel kanker (Wang, et al., 2019).

6) Jalur Autofagik

Berdasarkan hasil pada beberapa penelitian, kurkumin telah terbukti dapat menginduksi autofagi dalam berbagai sel kanker

dengan cara menekan proliferasi dan peningkatan autofagi pada kanker usus besar (Wang, et al., 2019).

II.3 Ekstraksi

Ekstraksi adalah proses pemisahan komponen-komponen dalam larutan berdasarkan perbedaan kelarutannya. Beberapa faktor yang mempengaruhi proses laju ekstraksi adalah tipe persiapan sampel, waktu ekstraksi, jumlah sampel, suhu, dan jenis pelarut. Selama proses ekstraksi, bahan aktif akan terlarut oleh zat penyari yang cocok sifat kepolarannya (Utami, 2009).

II.3.1 Ekstraksi Maserasi

Ada beberapa macam metode ekstraksi, salah satunya adalah metode maserasi. Maserasi merupakan metode sederhana yang paling banyak dan umum digunakan. Cara ini memiliki kesesuaian baik untuk skala kecil maupun skala industri (Agoes, 2007). Metode maserasi dapat menghindari rusaknya senyawa-senyawa yang bersifat termolabil (Mukhriani, 2014).

Maserasi dilakukan dengan memasukkan sampel dalam bentuk bubuk atau serbuk dan pelarut yang sesuai ke dalam wadah inert yang tertutup rapat pada suhu kamar. Pelarut yang dapat digunakan untuk ekstraksi senyawa bioaktif pada temulawak salah satunya adalah etanol. Etanol merupakan pelarut organik dengan polaritas medium dengan sifat mudah menguap. Berdasarkan penelitian oleh Hincapie *et al*, 2011, melaporkan bahwa penggunaan etanol untuk ekstraksi kurkumin dan fenol

telah pada kunyit (*Curcuma domestica*) menghasilkan total fenol dan aktivitas antioksidan yang lebih tinggi dari petroleum eter. (Hincapie *et al*, 2011).

II.4 Teratologi

Teratologi merupakan ilmu tentang penyebab, mekanisme dan penyimpangan, perkembangan struktural atau fungsional pada masa perkembangan janin (Rahily,1992). Prinsip teratologi adalah pemberian senyawa yang diujikan pada hewan coba pada masa kehamilan untuk melihat pengaruhnya terhadap perkembangan fetus sehingga diketahui kemampuan atau potensi toksisitas senyawa terhadap sel janin yang sedang berkembang (Harbinson, 2001). Beberapa zat kimia yang diujikan ke hewan coba telah terbukti bersifat teratogen. Zat kimia yang beragam ini memiliki mekanisme tertentu yaitu gangguan terhadap asam nukleat, banyak zat kimia yang mempengaruhi replikasi dan transkripsi asam nukleat atau translasi RNA (Loolie,2013).

II.4.1 Prinsip Umum Teratologi

- 1) Kerentanan terhadap teratogenesis bergantung pada genotip janin dan bagaimana cara induk hewan berinteraksi terhadap faktor-faktor lingkungan, seperti pada proses metabolisme obat, atau ketahanan terhadap infeksi yang mempengaruhi perkembangan janin.
- 2) Kerentanan terhadap teratogen yang bervariasi berdasarkan stadium perkembangan pada saat pemaparan. Masa yang paling

mudah terpapar zat teratogen adalah masa embriogenesis yang dapat menimbulkan cacat lahir. Namun kecatatan juga dapat terjadi pada masa sebelum dan setelah embriogenesis.

- 3) Terjadinya abnormalitas tergantung dosis dan lama paparan teratogen terhadap janin.
- 4) Teratogen bekerja dengan cara yang spesifik pada sel atau jaringan yang sedang berkembang untuk mengawali proses embriogenesis yang abnormal.
- 5) Bentuk-bentuk perkembangan yang abnormal dapat berupa kematian, malformasi, keterlambatan pertumbuhan dan gangguan fungsi (Wilson,1973).

II.5. Teratogen

Teratogen adalah zat berbahaya atau apapun seperti obat, zat kimia, polutan, atau virus yang dalam kehamilan dapat menyebabkan perubahan bentuk atau fungsi organ dalam perkembangan janin. Pemaparan janin terhadap teratogen terjadi karena bahan-bahan tersebut dapat melewati plasenta (Mulyani et al., 2020).

II.5.1 Mekanisme Paparan Teratogen

Mekanisme kerja paparan teratogen dibedakan menjadi tiga, yaitu :

- 1) Mekanisme kerja teratogen dalam tubuh maternal

Dampak kecacatan pada masa kehamilan sangat rentan terjadi pada masa perkembangan fase blastogenesis. Fase blastogenesis merupakan proses utama dalam pembelahan sel, sehingga zat

teratogen dapat mengakibatkan kematian dan malformasi organ pada embrio dengan cara menghambat proses pembelahan sel (Soenardiharjo,2017).

2) Mekanisme kerja teratogen dalam plasenta.

Plasenta berperan sebagai tempat metabolisme beberapa obat yang melewatinya. Beberapa jenis reaksi oksidasi senyawa aromatik seperti hidrosilasi, dealkilasi, dan demetilasi dapat berlangsung di plasenta yang dapat menyebabkan terbentuknya metabolit yang toksik, sehingga plasenta dapat meningkatkan toksisitas obat. Selain itu, obat-obat yang melewati plasenta akan masuk ke dalam sirkulasi janin melalui vena umbilikalis. Sekitar 40-60% darah vena umbilikalis akan masuk ke hati janin. Oleh karena itu, penggunaan obat pada wanita hamil perlu diperhatikan, karena di dalam plasenta obat mengalami biotransformasi sehingga menimbulkan efek teratogenik (Dana, 2013.)

3) Mekanisme kerja teratogen dalam tubuh embrio.

Dasar perkembangan abnormal dalam tubuh embrio diantaranya malformasi, pertumbuhan terhambat, penurunan fungsi, dan kematian. Hal ini dapat disebabkan oleh biosintesis protein berkurang karena agen kimia yang menghambat sintesis protein bekerja sebagai teratogen sehingga mengakibatkan kematian sel (Loolie,2013).

II.6 Uji Teratogenik

Teratogenik adalah perkembangan janin yang abnormal secara struktural maupun fungsional (Norwitz & Schorage, 2008). Uji teratogenik merupakan bagian dari uji toksisitas khusus yang bertujuan untuk mengetahui efek toksik suatu senyawa terhadap fetus atau janin. Berdasarkan perka BPOM No.7 tahun 2014 menyatakan bahwa uji teratogenisitas merupakan suatu pengujian untuk mengetahui adanya abnormalitas fetus yang terjadi karena pemberian sediaan uji selama masa pembentukan organ fetus (masa organogenesis). Prinsip uji teratogenisitas adalah pemberian sediaan uji dalam beberapa tingkat dosis yang berbeda pada beberapa kelompok hewan bunting selama paling sedikit masa organogenesis dari kebuntingan, satu dosis per kelompok, dan satu hari sebelum waktu melahirkan induk dibedah, uterus diambil dan dilakukan evaluasi terhadap fetus (BPOM, 2014).