

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Pengobatan tradisional (TM=*Traditional medicine*) merupakan bagian penting dari pelayanan kesehatan yang memiliki sejarah panjang dalam penggunaannya pada pemeliharaan kesehatan dan pencegahan serta mengobati penyakit. Pengobatan tradisional atau *non-conventional medicine* disebut juga dengan pengobatan komplementer (CM=*Complementary medicine*). Strategi pengobatan tradisional WHO 2014-2023 dikembangkan sebagai tanggapan atas resolusi Majelis kesehatan dunia (WHA=*World health assembly*), dengan sasaran dari strategi ini untuk mendukung negara anggota dalam memanfaatkan kontribusi potensia TM untuk kesehatan, kebugaran, dan perawatan kesehatan yang perpusat pada manusia serta mempromosikan penggunaan TM yang aman dan efektif dengan mengatur, meneliti, dan mengintegrasikan produk, praktisi, dan praktek TM ke dalam system kesehatan yang sesuai (WHO, 2013).

T&CM (*Traditional and complementary medicine*) digunakan secara luas di seluruh dunia dan dihargai karena sejumlah alasan. Pada Konferensi Internasional tentang Pengobatan Tradisional untuk Negara-negara Asia Tenggara pada Februari 2013, Direktur Jenderal WHO, Dr. Margaret Chan, menyatakan bahwa “obat-obatan tradisional, dengan kualitas, keamanan, dan khasiat yang telah terbukti, berkontribusi pada tujuan untuk memastikan bahwa semua orang memiliki akses ke perawatan. Bagi jutaan orang, obat-obatan herbal, perawatan tradisional, dan praktisi tradisional adalah sumber utama perawatan kesehatan, dan terkadang satu-satunya sumber perawatan. Ini adalah perawatan yang dekat dengan rumah, dapat diakses, dan terjangkau. Itu juga dapat diterima secara budaya dan dipercaya oleh banyak orang. Keterjangkauan sebagian besar obat tradisional membuat mereka semakin menarik pada saat biaya perawatan kesehatan melonjak dan penghematan yang hampir universal. Pengobatan tradisional juga menonjol sebagai cara untuk mengatasi penyakit tidak menular kronis yang terus meningkat, sehingga T&CM akan terus tumbuh di seluruh dunia (WHO, 2013).

Studi melaporkan bahwa 80% penduduk di negara berkembang bergantung pada obat-obatan tradisional sebagai pengobatan utama untuk berbagai penyakit. Di seluruh dunia, pengobatan tradisional nabati adalah bentuk pengobatan yang paling umum digunakan untuk berbagai masalah kesehatan. Obat-obatan tradisional ini memainkan peran penting dalam perawatan kesehatan primer di banyak negara berkembang. Penggunaan obat tradisional dapat dikaitkan dengan perspektif sosial budaya dalam masyarakat, dan dapat berkontribusi pada komplikasi terkait penyakit. Kebanyakan obat tradisional adalah makanan umum yang meliputi sayuran, bunga, buah-buahan, biji-bijian, rempah-rempah, dan jamu. Beberapa makanan memberikan manfaat kesehatan melebihi nilai gizinya dan efektif dalam pencegahan dan pengobatan berbagai penyakit (Kasole *et al*, 2019).

Masyarakat Indonesia telah menggunakan bahan alam secara turun temurun sebagai obat tradisional untuk mengatasi berbagai penyakit. Salah satu tanaman yang sering digunakan diantaranya daun salam (*Syzigium polyanthum* (Wight) Walp.). Daun salam (*Syzigium polyanthum* (Wight) Walp.) merupakan tanaman yang telah banyak dikenal oleh masyarakat, dan biasanya banyak dimanfaatkan sebagai bumbu dapur atau rempah rempah penyedap masakan karena memiliki aroma khas. Selain itu, daun salam (*Syzigium polyanthum* (Wight) Walp.) sering dimanfaatkan masyarakat untuk pengobatan alternatif karena tumbuhan ini banyak terdapat di masyarakat dan mudah didapatkan. Daun salam dikenal dengan nama *salam* di Jawa, Madura, dan Sunda, *kastolam* di Kangean dan Sumenep, *manting* di Jawa, dan *meselengan* di Sumatra (Novira *et al*; 2018). Penelitian yang dilakukan oleh Malik *et al*. (2018) menunjukkan bahwa ekstrak daun

salam memiliki efek sebagai antipiretik dan antiinflamasi. Berdasarkan penelitian sebelumnya diketahui bahwa ekstrak daun salam memiliki aktivitas sitotoksik terhadap sel leukemia (Rusanti *et al.*, 2017). Berdasarkan hasil penelitian, kandungan fitokimia bunga, batang, buah dan daun salam antara lain senyawa alkaloid, saponin, tanin, fenolik, flavonoid, triterpenoid, steroid, dan glikosida yang berperan aktif sebagai antioksidan maupun antilavasida. Buah dan daun merupakan salah satu komponen yang terdapat pada daun salam (*Etlingera elatior* (Jack) R.M.Sm) yang memiliki kandungan fenolik didalamnya (Ahmad *et al.*, 2015). Amalina *et al.*, (2013) melaporkan adanya α -pinene (30,88%) sebagai senyawa utama, diikuti oleh oktanal (18,30%) dan α -caryophyllene (6,22%) sedangkan Hamad *et al.*, (2017) melaporkan senyawa utama lainnya yaitu cis-4-decanal (43,49%) dalam minyak atsiri daun *S. polyanthum*. Penelitian selanjutnya juga menyatakan bahwa minyak esensial adalah yang paling utama terdiri dari aldehida, hidrokarbon dan beberapa senyawa bioaktif seperti β -caryophyllene, α -humulene, caryophyllene oxide, α -copaene, α -selinene dan α -zingiberene (Ismail *et al.*, 2019).

Beberapa penelitian telah mengungkap komponen fitokimia *S. polyanthum*, tetapi sebagian besar penelitian ini berfokus pada bagian daun tanaman. Sebuah studi skrining fitokimia pendahuluan yang dilakukan oleh

Kusuma *et al.*, (2017) mengungkapkan bahwa daun dan buah mentah *S. polyanthum* mengandung karbohidrat, tanin, alkaloid, steroid, triterpenoid, dan flavonoid, sedangkan buah masak mengandung saponin, karbohidrat, tanin, alkaloid, triterpenoid, dan flavonoid. Faktanya, beberapa penelitian memiliki menghitung total fenolat dan total flavonoid dalam berbagai jenis ekstrak dari kulit kayu dan daun *S. polyanthum*. Lelono *et al.*, (2013) Melaporkan bahwa ekstrak metanol-air dari kulit batang *S. polyanthum* memiliki yang terbesar total kandungan fenolik (TPC) dibandingkan dengan metanol dan ekstrak air, jika diukur dengan pembanding katekin dan asam galat (Ismail *et al.*, 2019).

Penggunaan obat komplementer dan alternatif (CAM= *Complementary and alternative medicine*) khususnya jamu dan produk turunannya semakin meningkat. Namun, laporan sporadis tentang efek samping serius yang terkait dengan penggunaan produk ini telah menjadi sumber perhatian. Pelaporan kejadian merugikan secara spontan dapat digunakan untuk memantau keamanan produk ini, oleh sebab itu menganalisis dan mendeskripsikan pola efek samping yang terkait dengan penggunaan obat tradisional perlu dilakukan untuk keamanan dan terhindar dari efek merugikan bagi pasien dikemudian hari (WHO, 2013).

Obat tradisional agar dapat diterima di masyarakat maupun pelayanan kesehatan, maka harus didukung secara ilmiah adanya khasiat, keamanan dan kualitas penggunaannya pada manusia maka perlu memperluas basis pengetahuan, dan memberikan panduan tentang standar regulasi dan jaminan kualitas, meningkatkan ketersediaan dan keterjangkauan (WHO, 2013).

Berdasarkan keputusan Kepala Badan POM. RI, (2005) tahapan pengembangan obat tradisional menjadi fitofarmaka harus memenuhi kriteria, antara lain; harus terbukti keamanan dan khasiatnya secara ilmiah dengan uji praklinis (uji toksisitas dan farmakodinamika) dan uji klinis bahan baku serta produk jadinya telah di standarisir dan memenuhi persyaratan mutu yang berlaku (Keputusan Badan POM, 2005). Tahapan pengembangan dan pengujian fitofarmaka antara lain; (1) seleksi, proses pemilihan jenis bahan alam yang akan diteliti sesuai dengan skala prioritas berkhasiat untuk penyakit-penyakit utama, (2) biological screening, untuk menyaring ada atau tidaknya efek farmakologi bahan fitofarmaka yang mengarah ke khasiat terapeutik (pra klinis in-vivo), efek keracunan akut, spectrum toksisitas dan system organ yang paling peka terhadap efek racun tersebut. (3) tahap penelitian farmakodinamik, untuk melihat pengaruh bahan fitofarmaka terhadap masing-masing system biologis organ tubuh. (4) tahap pengujian toksisitas lanjut

(multiple dose), toksisitas akut dan subkronis, toksisitas khas. (5) tahap pengembangan sediaan (formulasi), mengetahui bentuk-bentuk sediaan yang memenuhi syarat mutu, keamanan, dan estetika untuk pemakaian pada manusia (Keputusan Menkes.R.I, 2000).

Penemuan dan pengembangan obat merupakan perjalanan panjang yang beresiko tinggi dan biaya rata-rata pengembangan obat baru adalah sangat mahal, kegagalan obat adalah salah satu penyebabnya. Jika suatu obat disetujui di pasaran, obat itu dapat ditarik dari pasaran dikarenakan masalah keamanan, oleh karena itu obat harus dievaluasi secara ekstensif sedini mungkin. Tes in-vitro dan in-vivo dilakukan untuk menyelidiki keamanan obat, termasuk berbagai toksisitas dan efek samping obat, dan dalam beberapa tahun terakhir ada upaya untuk mengembangkan model in-vitro seperti “*organ on a chip*”, namun pendekatan tersebut masih tergolong mahal dan memakan waktu. Akhirnya metode komputasional telah memberikan keuntungan besar dibandingkan pendekatan eksperimental, ramah lingkungan, proses cepat, biaya murah, sangat akurat, dan yang terpenting dapat dilakukan sebelum senyawa disintesis (Yang *et al*, 2018).

Untuk memastikan keberadaan konstituen zat gizi atau zat kimia yang bermanfaat bagi kesehatan dan penyembuhan penyakit, bahan alami daun salam ini selain pemeriksaan fitokimia, juga diperlukan suatu teknologi dan instrumen yang lebih canggih, dan dapat memisahkan semua senyawa kimia dalam sampel, kemudian mengidentifikasi senyawa tersebut secara akurat, seperti LC-MS/MS. Spektrometri massa ini merupakan teknik analisis akurat yang digunakan untuk mengukur bahan yang diketahui, untuk mengidentifikasi senyawa yang tidak diketahui dalam sampel, dan untuk menjelaskan struktur dan sifat kimia dari molekul yang berbeda. Proses lengkap melibatkan konversi sampel menjadi ion gas, dengan atau tanpa fragmentasi, yang kemudian dicirikan oleh rasio massa terhadap muatan (m/z) dan kelimpahan relatifnya. Teknik ini pada dasarnya mempelajari pengaruh energi pengion pada molekul. Itu tergantung pada reaksi kimia dalam fase gas dimana molekul sampel dikonsumsi selama pembentukan spesies ionik dan netral (Galen dan Feiters, 2016).

Metode prediksi toksisitas in silico (PTI= *Prediction of toxicity In silico*) adalah pendekatan komputasi itu menganalisis, mensimulasikan, memvisualisasikan, atau memprediksi toksisitas bahan kimia. PT mencakup semua metodologi untuk menganalisis kimia dan biologi sifat umumnya didasarkan pada struktur kimia yang diwakilinya baik bahan kimia aktual atau yang diusulkan (yaitu, virtual). Hari ini, in silico pendekatan sering digunakan dalam kombinasi dengan uji toksisitas lainnya; namun, pendekatan tersebut mulai digunakan untuk menghasilkan toksisitas menilai informasi dengan sedikit kebutuhan untuk melakukan in vitro atau in vivo studi tergantung pada konteks keputusan. IST (*In silico toxicology*) menggunakan model yang bisa dikodekan dalam perangkat lunak untuk memprediksi potensi toksisitas bahan kimia dan dalam beberapa situasi untuk memprediksi secara kuantitatif dosis toksik atau potensi. Model ini didasarkan pada data eksperimen, hubungan aktivitas struktur, dan pengetahuan ilmiah (seperti struktur peringatan yang dilaporkan dalam literatur) (Kar dan Leszczynski, 2019).

Berdasarkan latar belakang di atas, peneliti tertarik melakukan penelitian mengidentifikasi senyawa kimia yang terdapat pada ekstrak etanol daun salam secara LC-MS, selanjutnya senyawa kimia yang teridentifikasi dilakukan prediksi toksisitas in silico (PTI= *Prediction of toxicity In silico*) dengan menganalisis parameter ADMET (Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, Toksisitas).

1.2 Perumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang, maka rumusan masalah penelitian ini adalah :

1. Apa senyawa kimia yang terdapat pada ekstrak etanol daun salam dengan menggunakan LC-MS/MS?

2. Bagaimana prediksi senyawa kimia yang terdapat pada ekstrak etanol daun afrika dengan parameter ADMET (Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, Toksisitas) ?

1.3 Tujuan Penelitian

Adapun tujuan dari penelitian ini adalah :

1. Mengetahui kandungan senyawa kimia yang terdapat pada daun salam dengan menggunakan LC-MS/MS.
2. Untuk mengetahui prediksi toksisitas secara in silico senyawa kimia yang terdapat pada ekstrak etanol daun afrika dengan parameter ADMET (Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, Toksisitas).

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat dari penelitian ini adalah

1. Diharapkan dari hasil penelitian ini dapat diidentifikasi senyawa kimia yang terdapat dengan menggunakan LC-MS/MS.
2. Penelitian ini akan menghasilkan informasi prediksi toksisitas secara in silico senyawa kimia yang teridentifikasi.