

POTENSI EKSTRAK BAWANG DAYAK (*Eleutherine sp*) SEBAGAI OBAT HERBAL TERSTANDAR (OHT) PADA PENGOBATAN MEDIS

Hery Poerwosusanta^{1,2*}, Mulyohadi Ali³, Zairin Noor², Karyono Mintaroem³,
Edi Widjajanto³

¹Program Studi Doktor minat Biomedik, Fakultas Kedokteran,
Universitas Brawijaya

²Departemen Ilmu Bedah, Fakultas Kedokteran Universitas Lambung
Mangkurat/BLUD Ulin

³Departemen Ilmu Biomedik, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya

Email: herpoerwo@ulm.ac.id

ABSTRAK

Bawang Dayak (*Eleutherine sp*) merupakan salah satu tanaman yang tumbuh liar di hutan Kalimantan yang berpotensi dikembangkan menjadi Obat Herbal Terstandar. Berdasarkan studi etnofarmakologi, tanaman ini dimanfaatkan masyarakat suku Dayak sebagai obat diabetes, stroke, kanker payudara, antihipertensi, mempercepat penutupan luka, dan pengobatan jantung. Meski sudah digunakan turun temurun dan riset yang berkelanjutan, bawang Dayak belum dimanfaatkan dokter formal untuk pengobatan klinis. Hal ini disebabkan belum adanya uji y akurat dan terstandar yang dapat digunakan sebagai bukti ilmiah. Pada sisi lain, masyarakat berpendapat bahwa penggunaan bawang Dayak sebagai jamu dapat berbahaya karena komplikasi akibat bercampur dengan Bahan Kimia Obat (BKO). Dengan demikian, bawang Dayak perlu diupayakan dalam Program Sainifikasi Jamu untuk mewujudkan jamu, obat herbal terstandar, dan fitofarmaka yang berkualitas, bermutu serta aman. Oleh karena itu, pada artikel ini akan dibahas beberapa riset tentang bioaktifitas bawang Dayak mulai fitokimia hingga tahapan uji praklinik.

Kata Kunci: bawang Dayak, *Eleutherine sp*, Obat Herbal Terstandar, fitofarmaka, fase penelitian praklinik dan klinik

ABSTRACT

Dayak onion (Eleutherine sp) is a kind of onion which grows wild in the forests of Kalimantan that has great potential to be developed into standard herbal medicine. Based on the study of ethnopharmacology, this plant is used traditionally by Dayak tribes as a medicine for diabetes, stroke, breast cancer, antihypertension, accelerating wound closure, and heart treatment. Although it has been used by the community for generations and continuous research, Dayak onions have not been formally used by doctors for clinical treatment. This is due to the absence of an accurate and standardized test, which can be used as scientific evidence. On the other hand, many people argue that the use of Dayak onions as herbs can be dangerous because of complications due to mixing with

medicinal chemicals (BKO). Thus, onion Dayak needs to be endeavored in the Herbification Program to realize standardized, quality and safe herbal, standardized herbal medicines and phytopharmaca. Therefore, this article will discuss some research on onion bioactivity of Dayak from phytochemicals to preclinical testing stages.

Keywords: *Bawang Dayak, Eleutherine sp, Standardized Herbal Medicines, Phytopharmaca, Pre Clinic and Clinical Trials phases*

PENDAHULUAN

Indonesia memiliki kurang lebih 30.000 jenis tumbuhan, sekitar 7.500 diantaranya tanaman berkhasiat obat, sekitar 1.000 – 1.200 jenis dimanfaatkan masyarakat, dan yang digunakan dalam industri obat tradisional sekitar 300 jenis. Salah satu yang berkhasiat bagi kesehatan namun masih minim penggunaannya adalah bawang Dayak (*Eleutherine sp*) (Wijayanti dkk., 2018).

Menurut *Angiosperm Phylogeny Group III system* (2009), taksonomi *Eleutherine sp* adalah Kingdom: Plantae; Class: Equisetopsida; Subclass: Magnoliidae; Suborder: liliaeae; Order: Asparagales; Family: Iridaceae; Genus: *Eleutherine*; Species: *Eleutherine sp* (Couto dkk., 2016). Bawang Dayak memiliki beberapa nama daerah di Indonesia: si marbawang-bawang (Sumatera Utara), brambang sabrang (Jawa),

bawang sabrang (Sunda), bawang hutan (Kalimantan Timur), bawang tiwai (Kutai) (Han dkk., 2008; Ifesan dkk., 2009; Song dkk., 2009).

FITOKIMIA BAWANG DAYAK

Penelitian Pratiwi dkk (2013), menyatakan kandungan fitokimia bawang Dayak antara lain flavonoid, saponin, fenolik, dan tanin, sesuai dengan penelitian Yuswi (2017) bahwa serbuk bawang Dayak mengandung total flavonoid sebesar $9,34 \pm 0,74$ (mg QE/g) dan total fenolik 8,44 (mg GA/g). Sampai tahun 2014 telah digisolasi 34 senyawa aktif terkandung di dalam bawang Dayak (tabel 1).

A. Antioksidan

Banyak penelitian menyebut bawang Dayak berperan sebagai antioksidan (tabel 2) yang secara ilmiah terbukti mengurangi risiko penyakit kronis seperti kanker dan jantung koroner. Karakter senyawa

antioksidan adalah kemampuan menangkap radikal bebas.

Tabel 1. Kandungan dan manfaat bawang Dayak

No	Senyawa	Manfaat
1.	Eleutherol	Peningkatan aliran darah jantung
2.	Eleutherin	a. Peningkatan aliran darah jantung b. Menghambat proliferasi K562, IC ₅₀ = 49 µg/mL c. Menghambat human topoisomerase II IC ₅₀ = 50 µg/mL d. Menghambat RAW 264.7 lipopolysaccharide-activated macrophage cell tikus, IC ₅₀ = 11.4 µM
3.	Isoeleutherin	a. Peningkatan aliran darah jantung b. Menghambat proliferasi K562, IC ₅₀ = 33 µg/mL c. Menghambat replikasi HIV pada Hg lymphocytes , IC ₅₀ = 8.5 µg/mL d. Menghambat RAW 264.7 lipopolysaccharide-activated mouse macrophage cell tikus, IC ₅₀ = 7.7 µM
4.	8-hydroxy-3,4-dimethoxy-1-methylantra quinone-2-carboxylic acid methylester	Menghambat proliferasi K562, IC ₅₀ = 266 µg/mL
5.	Hongconin	a. Menghambat proliferasi K562, IC ₅₀ = 174 µg/mL b. Menghambat RAW 264.7 lipopolysaccharide-activated mouse macrophage cell tikus, IC ₅₀ = 19,8 µM
6.	Isoeleutherol	Menghambat replikasi HIV IC ₅₀ = 100 µg/mL
7.	Eleutherinol	Menghambat RAW 264.7 lipopolysaccharide-activated mouse macrophage cell tikus, IC ₅₀ = 34,4 µM
8.	Dihydroeleutherinol	Menghambat RAW 264.7 lipopolysaccharide-activated mouse macrophage cell tikus, IC ₅₀ = 21,7 µM
9.	Eleutherinoside A	Inhibitor β-glucosidase, IC ₅₀ = 0,5 mM
10.	1,3,6-trihydroxy-8-methylantraquinone	Menghambat proliferasi K562, IC ₅₀ = 154 µg/mL
11.	6,8-dihydroxy-3,4-dimethoxy-1-methyl-anthraquin-one-2-carboxylic acid methylester	Menghambat proliferasi K562 (human erythroleukemia) dengan IC ₅₀ = 49.1 µg/mL
12.	4-hydroxy-eleutherin	Menghambat proliferasi K562 dengan IC ₅₀ = 35 µg/mL

Aktivitas antioksidan bawang Dayak disebabkan flavonoid, fenolik dan tanin yang merupakan golongan fenol dengan gugus OH (hidroksil) terikat pada aromatik. Gugus hidroksil menyumbangkan atom hidrogen, sehingga radikal DPPH tereduksi menjadi bentuk stabil.

Peredaman radikal bebas senyawa fenolik dipengaruhi jumlah dan posisi hidrogen fenolik. Semakin banyak gugus hidroksil maka semakin besar aktivitas antioksidan, sehingga kekuatan antioksidan dari yang terbesar sampai yang terkecil yaitu tanin, flavonoid dan fenolik.

Tabel 2. Aktivitas antioksidan bawang Dayak

No	Bentuk	Bahan Uji	Metode	IC 50	Referensi
1.	Ekstrak etanol 70%	Umbi	DPPH	25,33 $\mu\text{g/mL}$	Kuntorini dkk., 2010
2.	Ekstrak etanol 70%	Daun	DPPH	31,97 $\mu\text{g/mL}$	Pratiwi dkk., 2013
3.	Ekstrak etanol 96%	Serbuk	DPPH	68,72 $\mu\text{g/mL}$	Yuswi, 2017
4.	Ekstrak Heksana	Serbuk	DPPH	101,33 $\mu\text{g/mL}$	Yuswi, 2017

B. Antiinflamasi

Penelitian in siliko komputasi membuktikan senyawa eleutherine dan isoeleutherine bawang Dayak (*Eleutherine* sp) mempunyai khasiat antiinflamasi (gambar 1 (a) dan (b)). Kemampuan antiinflamasi diketahui dari hasil *docking molecular* membentuk ikatan hidrogen dengan residu asam amino Ser530 pada kantung ikatan COX-1 sebagaimana ikatannya dengan ibuprofen, dan dengan Ser516 pada kantung ikatan COX-2 sebagaimana ikatannya dengan celecoxib.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa senyawa isoeleutherine memiliki aktivitas antiinflamasi lebih baik dibandingkan eleutherine dengan energi bebas ikatan yang mendekati dengan nilai *native ligand* ibuprofen (COX-1) -85,529 kkal dan celecoxib (COX-2) -90,916 kkal (Aryani & Purwandi, 2016).

Isoeleutherine juga menekan ekspresi *inducible Nitric Oxide*

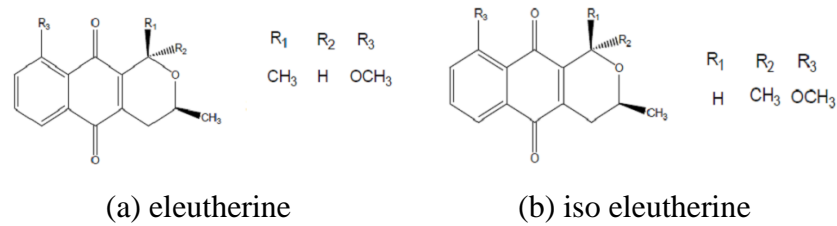
Syntase (iNOS) pada sel makrofag. iNOS merupakan enzim yang mengubah L-arginin menjadi *Nitric Oxide* (NO), yaitu senyawa yang berhubungan dengan pembentukan proinflamasi, misalnya TNF- α , IF- γ , IL-6, serta mediator inflamasi lainnya. Isoeleutherine juga terbukti menghambat NfkB sel makrofag (gambar 2) (Song dkk., 2009).

Secara *in vivo*, aktivitas antiinflamasi bawang Dayak diujicobakan pada mencit inflamasi akibat ulseratif cholangitis. Pemberian ekstrak bawang Dayak 750 mg/kg BB selama 7 hari memperbaiki inflamasi pada kolon (gambar 3) (Wijayanti & Hasyati, 2018).

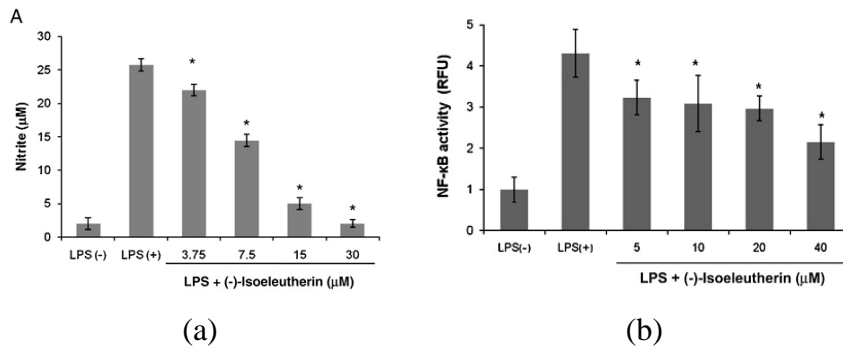
Secara mikroskopis, inflamasi ditandai dengan peningkatan infiltrat selular pada mukosa kolon. Normalnya infiltrat dilihat pada bagian atas mukosa, namun pada kondisi Ulcerative Colitis infiltrat banyak pada bagian transmukosa yang merupakan bentuk akumulasi

plasma sel mendekati dasar mukosa dan di antara crypt, serta neutrofil pada struktur epitel meliputi dinding crypt pada kondisi crypt yang rusak.

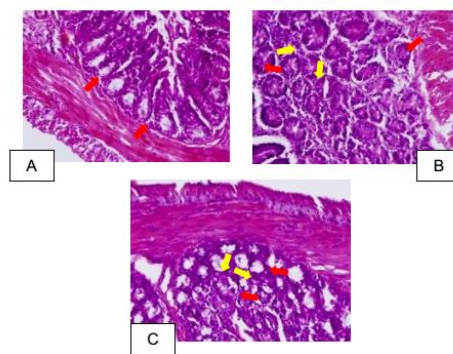
Crypt merupakan bagian berupa cekungan sel yang berfungsi menghasilkan kelenjar pencernaan.



Gambar 1. Struktur eleutherine dan isoeleutherine



Gambar 2. Penghambatan NO dan NfκB oleh isoeleutherine



Gambar 3. Histopatologi kolon (A: kontrol negatif; B: kontrol positif; C: perlakuan ekstrak 750mg/kgBB). Panah kuning menunjukkan infiltrasi neutrofil pada sel inflamasi dan panah merah menunjukkan kondisi crypt

C. Potensi Bawang Dayak sebagai Obat Herbal Terstandar

Bawang Dayak belum dapat dinyatakan sebagai Obat Herbal

Terstandar (OHT). Keputusan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia Nomor HK. 00.05.4.2411, yang dimaksud

Obat Bahan Alam (OBA) Indonesia menurut cara pembuatan, jenis klaim penggunaan dan tingkat pembuktian khasiat, OBA diklasifikasikan sebagai jamu, OHT dan Fitofarmaka (Supardi dkk., 2011). Kriteria yang harus dipenuhi OHT: aman, dengan uji praklinik terbukti khasiatnya, telah terstandarisasi bahan baku, dan jenis klaim pada pembuktian tingkat umum dan medium (pasal 3).



Gambar 4. Logo OHT: 3 pasang jari daun dalam lingkaran (BPOM, 2005)

Tahap menemukan obat baru berupa pemikiran baru terhadap proses penyakit, sehingga peneliti menciptakan bahan yang menghentikan efek penyakit, analisa senyawa bioaktif molekuler, perawatan dan pengobatan efek tak terduga, teknologi dan metode baru pada sistem organ khusus. Pada tahap awal, ribuan senyawa berpotensi pengembangan medis. Namun pada tahap akhir hanya sedikit yang diteliti lebih lanjut (PV dkk., 2013). Pada tahap

mengembangkan senyawa potensial obat dilakukan eksperimen tentang absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi; manfaat dan mekanisme; dosis dan rute pemberian terbaik; efek samping dan toksisitas; efek pada jenis kelamin, rasa berbeda; interaksi dengan metode pengobatan lain; efektivitas dibanding dengan obat sejenis.

UJI PRAKLINIK

Merupakan uji laboratorium pada obat atau metode baru secara in vitro pada kultur sel dan in vivo pada hewan untuk memperoleh efektifitas, toksisitas dan farmakokinetik obat, dan memutuskan pengujian lanjutan (Thorat dkk, 2010; Yadav dkk, 2016). Untuk menilai interaksi obat dengan target, dilakukan uji komputasi in siliko.

UJI KLINIK FASE 0

Disebut juga *first in human (FIH)* (Karlberg & Speers, 2010). Uji klinik fase 0 dilakukan pada 10 – 20 sukarelawan sehat untuk menilai farmakokinetik, farmakodinamik, menentukan keamanan, efektif dan khasiat obat/senyawa (Karlberg &

Speers, 2010; Thorat dkk., 2010; PV dkk., 2013). Saraheni dan David (2014) membuktikan. bentuk kering bawang Dayak mampu menurunkan kadar kolesterol 12 sukarelawan dengan kadar kolesterol darah

UJI KLINIK

Uji klinik dilakukan pada manusia untuk mempelajari efek farmakodinamik, farmakokinetik, dan efek samping (PV dkk., 2013). Uji klinik juga dilakukan pada vaksin, metode pencegahan penyakit, teknik pembedahan, radioterapi, terapi fisik dan psikologis, metode diagnosis atau program pendidikan (Karlberg dan Speers, 2010; Thorat dkk., 2010; PV dkk., 2013).

A. Uji Klinik Fase 1

Dilakukan pada 20 – 80 sukarelawan sehat untuk menilai keamanan (*pharmacovigilance*), toleransi, farmakokinetik, dan farmakodinamik obat (Thorat, 2010). Subyek merupakan pasien klinik/rawat inap sehingga khususnya waktu paruh obat dapat dimonitor secara rinci (Thorat dkk., 2010; Piantadosi, 2017). Pada keadaan tertentu subyek boleh pasien

sakit sukarela, misalnya tidak ada lagi pilihan pengobatan pada pasien stadium akhir. Subyek wajib mendapat kompensasi atas ketidaknyamanannya dan disertai dengan surat perjanjian (*inform concern*) (Karlberg & Speers, 2010; Thorat dkk., 2010., Piantadosi, 2017).

1. SAD (*Studi Ascending Dose*)

Obat dosis tunggal diberikan pada kelompok kecil diamati jangka tertentu. Bila tidak ada efek samping, secara farmakokinetik aman, dosis ditingkatkan pada kelompok baru hingga mencapai dosis toleransi maksimal (*Maximum Tolerated Dose/MTD*).

2. MAD (*Multiple Ascending Dose*)

Obat diberikan dalam beberapa dosis untuk mengamati farmakokinetik dan farmakodinamik.

B. Uji Klinik Fase 2

Dilakukan pada 20 – 30 sukarelawan setelah obat dikonfirmasi aman. Obat dinyatakan gagal bila efeknya tidak sesuai atau toksik. Uji fase 2 dibagi 2: fase 2A untuk menentukan dosis dan fase 2B untuk menilai efikasi/kemanjuran

dosis (Thorat dkk., 2010., Piantadosi, 2017). Fase 1 dan 2 bisa digabung untuk menguji efikasi dan toksisitas (Karlberg dan Speers, 2010., Thorat dkk., 2010., Piantadosi, 2017).

C. Uji Klinik Fase 3

Dilakukan pada 300 – lebih 3000 pasien secara random untuk

mempbandingkan obat baru dengan standar baku. Hasil penelitian diusulkan pada lembaga berwenang sebelum mendapat izin dipasarkan. Setelah mendapat rekomendasi yang tepat, obat dapat dipasarkan (Karlberg dan Speers, 2010., Thorat dkk., 2010., Piantadosi, 2017).

Uji Klinik Fase 1

Subyek	Manusia, sukarelawan sehat atau pasien dengan kriteria tertentu
Jumlah sampel	20 – 80
Tujuan	Pengenalan dan penelitian awal obat baru pada manusia
Metode	SAD; MAD a. <i>Uncontrolled clinical studies</i> b. Menentukan efek metabolisme dan farmakologi obat baru, menilai efek samping peningkatan dosis dan manfaatnya c. Menilai farmakokinetik dan farmakodinamik d. Menilai metabolisme obat, <i>structure-activity relationships</i> (SAR) dan mekanisme pada manusia. e. Menilai efek samping dan dosis toksik f. Uji transfer genetik

Uji Klinik Fase 2

Subyek	Pasien
Jumlah sampel	20 – 300
Tujuan	Keamanan, manfaat, kemanjuran obat serta menentukan dosis
Metode	a. <i>Controlled clinical studies</i> b. Menentukan efek samping jangka pendek dan risiko obat c. Mendapatkan data awal efektif obat pada pasien tertentu d. Monitor ketat

D. Uji Klinik Fase 4

Dikenal sebagai *Post Marketing Surveillance Trial*. Dilakukan pengawasan teknis dan keamanan (*pharmacovigilance*) untuk dipasarkan karena belum dievaluasi interaksinya dengan obat

lain, bagaimana efek pada kelompok khusus misalnya wanita hamil. Monitor dilakukan terhadap efek samping jangka panjang atau efek samping langka yang tidak terlacak pada uji klinik fase 1-3 (Karlberg

dan Speers, 2010., Thorat dkk., 2010., Piantadosi, 2017).

Uji Klinik Fase 3

Subyek	Pasien, multiras, multi senter
Jumlah sampel	300 – lebih 3000
Tujuan	Membandingkan manfaat obat dengan placebo obat pembanding
Metode	<i>controlled clinical studies, blind or double-blind</i> a. Evaluasi lanjutan uji klinik fase 2 tentang <i>safety and efficacy</i> b. Menentukan efek samping jangka panjang dan risiko obat c. Koordinasi keputusan penelitian multisenter, desain penelitian dan kriteria obat yang diteliti

Uji Klinik Fase 4

Metode	<i>Long-term surveillance / monitoring of adverse reactions.</i> a. Obat sudah dipasarkan b. Pasien dimonitor efek samping jangka panjangnya
--------	--

KESIMPULAN

Belum ada penelitian yang menggunakan manusia dalam pemanfaatan bawang Dayak (*Eleutherine* sp), sehingga belum dapat ditetapkan sebagai OHT. Hasil kajian ini memberikan cakrawala riset terkait uji klinis pemanfaatan bawang Dayak hingga diperoleh kualifikasi OHT maupun fitofarmaka.

REFERENSI

Aryani, R. and Purwandi, Y., 2016, Kajian senyawa eleutherine dan isoeleutherine sebagai antiinflamasi terhadap enzim COX-1 dan COX-2 secara in siliko dengan metode simulasi docking molecular, *Jurnal Kesehatan Bakti Tunas Husada*, 16(1), 77-87.

Couto, C.L., Moraes, D.F., Maria do Socorro, S.C.A., do Amaral, F.M. and Guerra, R.N, 2016, *Eleutherine bulbous* (Mill.) Urb.: A review study. *Journal of Medicinal Plants Research*, 10(21), 286-297.

Han, A.R., Min H.Y., Nam J.W., Lee N.Y., Wiryawan, A., Suprpto, W., Lee S.L., Lee R.K., and Seo E.K., 2008, Identification of a new naphthalene and its derivatives from the bulb of *Eleutherine americana* with inhibitory activity on lipopolysaccharide-induced nitric oxide production, *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 56(9):1314-1316.

Ifesan, B.O.T., Joycharat, N. and Voravuthikunchai, S.P., 2009, The mode of antistaphylococcal action of *Eleutherine americana*. *FEMS Immunology & Medical Microbiology*, 57(2), 193-201.

Karlberg, J.P.E. and Speers, M.A., 2010, *Reviewing clinical trials:*

- a guide for the ethics committee.* Hong Kong, 47-58
- Kuntorini, E.M., and Nugroho, L.H., 2010, Structural development and bioactive content of red bulb plant (*Eleutherine americana*); a tradisional medicines for local Kalimantan people. *Biodiversitas Journal of Biological Diversity*, 11(2), 13-18.
- Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia Nomor HK. 00.05. 4.2411 tentang Penggolongan Obat Bahan Alam Indonesia., 2004 *Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia*, Jakarta.
- Piantadosi, S., 2017, *Clinical trials: a methodologic perspective*, John Wiley & Sons, 132-133
- Pratiwi D, Wahdaningsih S, Isnindar, 2013, The test of antioxidant activity from bawang mekah leaves (*Eleutherine americana* Merr.) Using DPPH (2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl) method, *Trad. Med. J.*, 18(1), 9-16
- PV, I., Patel, R.A., Patil, P.H. and Surana, S.J., 2013, Phase-0: A General Overview, *Indian Journal of Pharmacy Practice*, 6(3), 16-21.
- Saraheni, S. and David, W., 2014, Effect of herbal drink plants Tiwai (*Eleutherine americana* Merr) on lipid profile of hypercholesterolemia patients. *International Food Research Journal*, 21(03), pp.1163-1167.
- Song, S.H., Min H.Y., Han A.R., Nam J.W., Seo E.K., Park S.W., Lee S.H., and Lee, S.K., 2009. Suppression of inducible nitric oxide synthase by (-)-isoeleutherin from the bulbs of *Eleutherine americana* through the regulation of NF- κ B activity, *International immunopharmacology*, 9(3):298-302.
- Supardi, S., Herman, M.J. and Yuniar, Y., 2011. Penggunaan jamu buatan sendiri di Indonesia (analisis data riset kesehatan dasar tahun 2010), *Buletin Penelitian Sistem Kesehatan*, 14: 33-39.
- Thorat, S.B., Banarjee, S.K., Gaikwad, D.D., Jadhav, S.L. and Thorat, R.M., 2010, Clinical trial: a review, *Int J Pharm Sci Rev Res*, 1:101-6.
- Wijayanti, SD dan Noor Hasyati, 2018, Potensi Ekstrak Umbi Bawang Dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr.) Dalam Mencegah Ulcerative Colitis Pada Mencit Yang Diinduksi DSS (Dextran Sulphate Sodium), *Jurnal Ilmu Pangan dan Hasil Pertanian*, 2(1), 40-52
- Yadav, M., Rani, S. and Sharma, K., 2016. A Review on Awareness about Banned Drugs, *Inventi Rapid: Pharmacy Practice* 2.
- Yuswi NCR, 2017, Ekstraksi antioksidan bawang Dayak (*Eleutherine palmifolia*) dengan metode ultrasonic bath (kajian jenis pelarut dan lama ekstraksi), *Jurnal Pangan dan Agroindustri*, 5(1), 71-79