

## Peran Herpetofauna dalam Bidang Kesehatan: Peluang dan Tantangan

ADITYA K. KARIM<sup>1\*</sup>, ZAINAL A. WASARAKA<sup>2</sup>, LINUS Y. CHRYSTOMO<sup>1</sup>,  
DAN ERVINA INDRAYANI<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Jurusan Biologi FMIPA Universitas Cenderawasih, Jayapura-Papua

<sup>2</sup>PS. Pendidikan Biologi, FKIP Universitas Cenderawasih, Jayapura

Diterima: tanggal 12 Desember 2011 - Disetujui: tanggal 5 Februari 2012

© 2012 Jurusan Biologi FMIPA Universitas Cenderawasih

### ABSTRACT

Skin secretions and venom from many species of amphibi (frogs and toads) and reptil (group of herpetofauna) from different famillies contain a wide range of unique physiological compounds with biological activity such as peptide, protein, non-protein, and enzyme. They are potent for drug development. The compounds, known as mode of action have practical application as pharmaceutical agents, diagnostic reagents or preparative tools. Peptides with potential anticancer, fibrinolityc, antibacterial, antifungal, antidiabetic activity play important roles in human health. This review introduces roles of herpetofauna for drugs development, potential therapeutic values and their application in human health and disease.

**Key words:** Herpetofauna, skin secretion, venom, drugs development, health.

### PENDAHULUAN

Kanker, hipertensi, diabetes mellitus, stroke, arrhythmic, penyakit jantung, arterisklerosis, HIV/AIDS dan penyakit-penyakit infeksi yang disebabkan oleh bakteri, virus, fungi dan jamur merupakan penyakit yang banyak diderita oleh masyarakat Indonesia.

Berbagai upaya yang telah banyak dilakukan manusia untuk menemukan obat guna penyembuhan berbagai jenis penyakit tersebut. Penelitian-penelitian terus dilakukan dan metode juga dikembangkan mulai dari tingkat yang sederhana sampai menggunakan teknologi canggih dan modern. Hal ini mendorong para peneliti dalam semua bidang dapat

mengembangkan penelitiannya untuk menemukan bahan dasar atau senyawa obat baru yang bersumber dari hewan herpetofauna.

Pengembangan senyawa untuk obat diawali dengan isolasi atau sintesis dari berbagai sumber yaitu dari jaringan tanaman atau hewan dan kultur mikroba, dan dengan mempelajari hubungan struktur obat serta aktivitasnya maka pencarian dan penemuan senyawa baru akan lebih terarah dan baik. Selanjutnya, akan dilakukan serangkaian uji (uji praklinik dan uji klinik) terhadap jenis obat tersebut sehingga dapat dipasarkan dan dimanfaatkan oleh masyarakat kita, dengan demikian, peningkatan kesehatan dan kesejahteraan masyarakat kita akan mudah tercapai.

Indonesia merupakan negara kepulauan memiliki keanekaragaman hayati yang tinggi dan masih sedikit yang dimanfaatkan sebagai bahan baku untuk pembuatan obat. Keragaman senyawa kimia yang dihasilkan oleh hewan herpetofauna

\*Alamat Korespondensi:

Jurusan Biologi FMIPA, Universitas Cenderawasih,  
Jayapura. Jln. Kamp Wolker, Waena, Jayapura.

Tlp: +62 674572115, e-mail: krisharkarim@yahoo.com

(katak, kodok, ular, kadal, penyu dan buaya) merupakan sumber yang baik dalam usaha mendapatkan senyawa yang aktif secara biologis atau sebagai komponen utama obat baru. Potensi hewan herpetofauna belum banyak digali/diungkapkan dan diteliti untuk dikembangkan sebagai sumber bahan obat. Hal ini menjadi peluang dan tantangan bagi para peneliti diberbagai bidang seperti kedokteran, farmasi ataupun herpetologis untuk bekerjasama dalam meningkatkan perannya menemukan senyawa baru dan berkualitas yang dapat dikembangkan sebagai obat.

Pada dasarnya senyawa yang dihasilkan dari kulit katak atau kodok, bisa dari ular ataupun reptil lain merupakan suatu cara yang digunakan hewan-hewan tersebut dalam pertahanan diri dari predatornya di alam, komunikasi antar sesama jenis, untuk menangkap mangsa dan pertahanan dari hewan ini terhadap berbagai faktor lingkungan seperti matahari, kontaminasi senyawa kimia di perairan tempat mereka hidup, melindungi diri dari infeksi bakteri, jamur ataupun virus. Bisa (*venom*) dari ular dan sekresi dari kelenjar kulit katak (*granular gland*) mensekresikan berbagai senyawa bioaktif seperti peptida, protein, non-protein, serta enzim yang memiliki keragaman struktur dan fungsi fisiologis yang luas. Pada umumnya beberapa senyawa-senyawa tersebut bersifat toksik dan tidak sesuai untuk digunakan dalam pengobatan, tetapi melalui teknik sintesis, modifikasi dan penelitian para ilmuwan dan ahli farmasi obat memungkinkan senyawa ini dapat dimanfaatkan dalam pengobatan.

Senyawa-senyawa ini umumnya menunjukkan aktivitas antibiotik, fungisida, antitumor, antikanker dengan aktivitas sitotoksik yang rendah terhadap sel normal mamalia (Patlak, 2003; Marenah *et al.*, 2006; Koh *et al.*, 2006).

## PENYAKIT KANKER

Kanker merupakan suatu penyakit sel yang ditandai dengan hilangnya fungsi kontrol sel terhadap regulasi (pengaturan) siklus sel maupun

fungsi homeostatis sel pada organisme multiseluler. Dengan kegagalan tersebut, sel tidak dapat berproliferasi secara normal, yang mengakibatkan sel akan berproliferasi terus-menerus sehingga menimbulkan pertumbuhan jaringan yang abnormal (Kresno, 2011). Kanker merupakan masalah paling utama dalam bidang kesehatan dan kedokteran. Penyakit ini 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 sekitarnya (*invasive*) dan terus menyebar melalui jaringan ikat, darah, dan menyerang organ-organ penting serta syaraf tulang belakang.

Pemahaman peristiwa apoptosis merupakan salah satu cara yang penting untuk mengetahui patogenesis tumor dan kanker dan untuk mencari cara pengobatannya yang tepat. Cara kerja obat antikanker, baik yang berupa senyawa sitotoksik maupun imunoterapi, antara lain melalui induksi proses apoptosis.

Apoptosis merupakan salah satu mekanisme penting untuk mencegah proliferasi sel-sel yang mengalami kerusakan DNA (*deoxyribonucleat acid*), agar sel-sel dengan kerusakan DNA tersebut tidak diturunkan ke generasi berikutnya (Taraphdar *et al.*, 2001). Dalam hal ini apoptosis berfungsi sebagai salah satu kontrol *checkpoint* dalam siklus sel. Kegagalan sel-sel tumor dan kanker untuk melaksanakan mekanisme apoptosis merupakan salah satu faktor yang mendasari pertumbuhan tumor dan kanker yang makin lama makin besar, instabilitas genetik sel-sel bersangkutan dan resistensi terhadap kemoterapi (William, 1991; Pelengaris & Khan, 2006).

Beberapa senyawa peptida yang diisolasi dari hewan herpetofauna memiliki aktivitas untuk menginduksi proses apoptosis sehingga dapat menghambat proliferasi sel-sel kanker. Senyawa yang diisolasi dari bisa *Naja kouthia* (India monocellate cobra) dan *Viper russell* (India Russell's viper) yang diberi nama NKV (*Naja kaouthia* venom) dan VRV (*Vipera russelli* venom) menunjukkan sifat antikanker terhadap leukimia (U937 dan K562 cell line). Nilai IC<sub>50</sub> atau *Inhibitor*

*concentration* yaitu konsentrasi yang dapat membunuh sel sebanyak 50% dari populasi yang diuji untuk senyawa pada sel kanker U937 dan K562, senyawa NKV masing-masing IC<sub>50</sub> yaitu 0.65µg/ml dan 0.89µg/ml, sedangkan senyawa VRV masing-masing IC<sub>50</sub> yaitu 0.83µg/ml dan 0.78µg/ml. Berdasarkan pengamatan secara immunositokimia dengan pewarnaan inti/DNA (Hoechst 3342), terlihat bahwa sel kanker mengalami fragmentasi DNA, kondensasi pada kromatin dan terbentuknya badan apoptosis (Debnath *et al.*, 2007). Hal ini menunjukkan bahwa pengaruh senyawa tersebut menyebabkan kematian sel kanker dengan melalui mekanisme **Apoptosis** (kematian sel). Induksi apoptosis merupakan suatu efek yang diinginkan dari senyawa antikanker. Terjadinya apoptosis merupakan manifestasi dari penghambatan proliferasi sel. Selain itu, NKV dan VRV juga dilaporkan dapat menghambat proliferasi sel tumor Ehrlich Ascetis Carcinoma (EAC) (Ian *et al.*, 1988).

Senyawa peptida lain yang juga dapat menghambat sel K562 adalah Cardiotoxin III (CTX-3) yang diisolasi dari *Naja naja atra*. CTX-3 merupakan polipeptida (tersusun atas 60 asam amino) dapat menghambat pertumbuhan sel K562 juga melalui mekanisme apoptosis (terbentuknya badan apoptosis, fragmentasi DNA) dan meningkatkan aktivitas *caspase* 12, c-Jun N-terminal kinase (JNK) serta meningkatkan populasi subunit G<sub>1</sub> (Yang *et al.*, 2005).

Jenis senyawa lain yang diisolasi dari salah satu jenis katak yaitu berupa protein yang dikenal sebagai Onconase (Ranpirnase dan Pannon®), suatu ribonuklease yang diisolasi dari oocytes atau embrio awal (early embryos) dari Northern Leopard frog *Rana pipiens* (Ardelt *et al.*, 1994) dan memiliki aktivitas sitostatik dan sitotoksik terhadap berbagai macam sel tumor secara *in vitro* (Mikulsk *et al.*, 1992; Wu *et al.*, 1993), selain itu juga menghambat pertumbuhan tumor pada hewan dalam *in vivo* model (Lee *et al.*, 2007). Onconase sekarang ini masuk dalam fase uji klinik tahap IIIb (Constanzi *et al.*, 2005; Pavlakis *et al.*, 2006).

Hasil laporan Ita *et al.* (2008) pada saat onconase atau cepharanthine diperlakukan sen-

diri-sendiri pada berbagai jenis kanker HL-60 (*human promyelocytic leukemia*), U937 (*histiomonocytic lymphoma*), RPMI-8228 (*multiple myeloma*), DU14 (*prostate carcinoma*) dan LNCaP (*prostate adenocarcinoma*) ini dapat menghambat pertumbuhan sel kanker tetapi sel-sel tersebut masih terlihat berproliferasi. Namun pada saat diberikan secara kombinasi antara keduanya efek antikankernya jauh lebih besar dan tidak terlihat adanya sel yang berproliferasi didalam kultur sel. Viabilitas sel dan apoptosis di uji dengan menggunakan *trypan blue assay* dan kehadiran DNA strand breaks (DNA yang terpecah) dalam sel yang mengalami apoptosis dideteksi dengan menggunakan Br-dUTP (*The terminal transferase mediated break labeling*). Sel kanker ini mengalami proses apoptosis ditandai dengan adanya perubahan pada morfologi sel, terjadi fragmentasi DNA dan mengaktifkan reaksi kaspase, serine protease dan transglutaminase.

## HEMOSTATIS (PENGENDALIAN PERDARAHAN)

Hemostatis adalah mekanisme penghentian perdarahan akibat putus atau robeknya pembuluh darah. Ada empat tahapan dalam hemostatis yaitu konstiksi pembuluh darah, pembentukan jendalan trombosit, pembentukan jala fibrin dan kelarutan sebagian atau keseluruhan jendalan hemostatis atau trombus oleh plasmin (Sadikin, 2001).

Trombosis merupakan proses pembentukan jendalan darah atau massa bekuan darah (trombus) dalam sistem kardiovaskular (pembuluh darah arterial, vena maupun jantung) yang tidak terkendali. Trombus yang masih melekat pada dinding pembuluh darah akan mengakibatkan gangguan aliran darah karena trombus tersebut berpotensi untuk membesar, dan di lain pihak, trombus tersebut berpotensi untuk lepas dan selanjutnya akan berjalan didalam aliran darah yang disebut embolus. Keberadaan embolus akan menimbulkan masalah apabila diameter pembuluh darah yang dilalui oleh embolus tersebut berdiameter lebih kecil daripada embolusnya sendiri sehingga terjadilah pe-

nutupan pembuluh darah secara mendadak. Trombus (jendalan darah) ini dapat menyebabkan **arteriosklerosis** (pengerasan pembuluh darah) dan selanjutnya akan menyebabkan **stroke**. Trombus yang menyumbat pembuluh darah dapat dihilangkan dengan mekanisme Fibrinolisis. Aktivitas fibrinolitik atau trombolitik ini dilakukan oleh tubuh dan hanya bersifat regional atau lokal yaitu didaerah yang terdapat bekuan darah. Proses fibrinolisis sangat diperlukan dalam proses resorpsi massa gumpalan darah. Massa gumpalan darah terbentuk karena terjadi luka untuk mencegah perdarahan dan hanya diperlukan sementara. Agar massa gumpalan darah ini tidak masuk dan menghambat aliran darah di dalam pembuluh darah, maka harus dihilangkan melalui proses fibrinolisis (Sadikin, 2001; Bakta, 2007).

Beberapa senyawa yang diisolasi dari bisa ular banyak mengandung senyawa yang memiliki aktivitas fibrinolisis yaitu dapat mencegah dan menghancurkan trombus, misalnya Atroxase dari ular *Crotalus atrox* (Willis and Tu, 1988; Markland, 1998). Bisa dari ular *Vipera lebetina* mengandung Faktor X dan Faktor V sebagai aktivator dalam mekanisme fibrinolisis (Siigur *et al.*, 2001). Peptida lain yaitu ancrod yang diisolasi dari bisa ular *Calloselasma rhodostoma*, batroxobin dari bisa ular *Bothrops atrox moojeni* dan crotalase dari bisa ular *Crotalus adamanteus*. Ancrod dan batroxobin telah banyak diteliti pada pasien-pasien yang mengalami penyakit stroke, pembekuan darah di kaki (*deep vein thrombosis* - DVT), *Cerebral infarction*, *Myocardial infarction*, *peripheral atrial thrombosis*, *priapism* dan *Sickle cell crisis* (Siigur and Siigur, 1992; Kim *et al.*, 2001).

Gasmi *et al.* (1997) melaporkan bahwa fibrinogenase (VIF) yang diisolasi dari *Vipera lebetina* bersifat trombolitik pada model tikus yang mengalami trombosis vena (*venous thrombosis*), setelah diinjeksi dengan VIF dapat mengembalikan aliran darah setelah 1 jam dan terjadi penurunan level fibrinogen sekitar 30% setelah 3 jam.

Beberapa bisa ular mengandung protease yang juga dapat mempengaruhi mekanisme hemostatis pada tubuh kita. Disintegrins dapat

menginduksi dan menghambat proses penggumpalan keping darah. Afaacytin yang diisolasi dari jenis ular *Cerastes ceraster* (Horned Viper) juga dapat melarutkan gumpalan darah (Laraba *et al.*, 1995). Fibrolase dari bisa *Agkistrodon contortrix* bersifat trombolitik yaitu dapat memecah trombus yang akan mengganggu aliran darah (Markland, 1998). Peptida Hannapep yang digunakan untuk menghambat trombosis, dan peptida ini diisolasi dari *Ophiophagus hannah* (India King Cobra) (Gomes and De, 1999). Bisa ular *Agkistrodon rhodostoma* (Malayan pit viper) mengandung senyawa ancrod yang merupakan agen defibrinogen, sedangkan pada bisa ular *Agkistrodon contortrix contortrix* terdapat fibrolase, yang tersusun atas 203 residu asam amino pada polipeptida tunggal (berat molekul 22.891) dan banyak digunakan dalam terapi trombosis (Pretzer *et al.*, 1993).

## PENYAKIT DIABETES MELLITUS (GULA DARAH)

Diabetes adalah suatu kondisi kronis yang menurunkan kemampuan tubuh untuk mengubah makanan menjadi energi. Diabetes terjadi jika tubuh tidak menghasilkan insulin yang cukup untuk mempertahankan kadar gula darah yang normal atau jika sel tidak memberikan respon yang tepat terhadap insulin. Kondisi ini membuat kadar gula dalam darah meningkat yang kemudian meningkatkan risiko penyakit jantung, kebutaan, dan komplikasi serius lainnya. Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) mengklasifikasikan bentuk diabetes mellitus menjadi a). Diabetes tipe 1, yang meliputi gejala ketoasidosis hingga rusaknya sel beta di dalam pankreas yang disebabkan atau menyebabkan autoimunitas, dan bersifat idiopatik. Diabetes mellitus dengan patogenesis jelas, seperti fibrosis sistik atau defisiensi mitokondria, tidak termasuk pada penggolongan ini. b). Diabetes tipe 2, yang diakibatkan oleh defisiensi sekresi insulin, seringkali disertai dengan sindrom resistensi insulin dan, c). Diabetes gestasional, yang meliputi

*gestational impaired glucose tolerance* (GIGT) dan *gestational diabetes mellitus* (GDM) (Corwin, 2009).

Penderita diabetes mellitus tipe 2 dapat mengalami dua kemungkinan yaitu, sel beta yang terdapat dalam pankreas produksi insulinnya tidak mencukupi atau produksinya cukup namun tubuh resisten terhadap insulin. Kedua keadaan ini akan menyebabkan kadar glukosa dalam darah meningkat. Beberapa jenis herpetofauna dapat menghasilkan suatu senyawa yang dapat merangsang pelepasan insulin (Insulintropik) sehingga dapat mencegah terjadinya diabetes mellitus tipe 2.

Katak *Rana saharica* merupakan jenis katak dengan ukuran panjang antara 10-12 cm dan banyak dijumpai di daerah oasis besar dari Algeria sampai Yunani. Hasil laporan penelitian yang dilakukan oleh Marenah *et al.* (2006) menyebutkan bahwa pada hasil isolasi dari kulit katak tersebut ditemukan peptida yang bersifat dapat merangsang pelepasan insulin (insulintropik). Setelah diidentifikasi peptida tersebut adalah brevinin-1E, brevinin-2EC, esculentin-1 dan esculentin-1B. Setelah dilakukan uji dengan menggunakan sel penghasil insulin (BRIN-BD11 cell; *insulin secreting cell*), peptida ini merangsang pelepasan insulin yang cukup besar. Hasil penelitian yang menggunakan peptida yang dihasilkan dari kulit katak tersebut menunjukkan bahwa peptida tersebut memiliki aktivitas pelepasan insulin, sehingga dalam perkembangannya dapat digunakan dalam terapi insulin bagi penderita diabetes mellitus tipe 2.

Peptida lain yang juga memiliki sifat insulintropik adalah peptida (RK-13) yang tersusun atas 13 asam amino (BM 1653.2 Da), dan dapat juga diisolasi dari jenis katak lain yaitu *Agalychnis calcarifer* (leaf frog). Katak kecil *A. calcarifer* adalah jenis katak yang banyak dijumpai di daerah Amerika tengah (Caribbean, Costa Rica dan Panama) dan di bagian utara Amerika selatan (Kolombia pasifik dan Ekuador). Sekresi dari katak ini menghasilkan peptida RK-13 yang dapat merangsang pelepasan insulin sesuai dengan dosis yang diberikan (*dose-dependent, glucose-sensitive manner*) dan mempengaruhi siklus Cyclic AMP-protein kinase (Abdel-Wahab *et al.*, 2005).

Peptida yang memiliki aktivitas insulintropik juga telah diisolasi dari beberapa jenis katak yang lain diantaranya adalah bombesin dari kulit katak *Bombina variegata*, *Agalychnis litodryas* dan *Phyllomedusa trinitatis* (Marenah *et al.*, 2004<sup>ab</sup>).

Herpetofauna lain yaitu Kadal gila monster (*Heloderma suspectum*) merupakan salah satu kadal beracun yang banyak ditemukan di Amerika dan Mexico. Air liur dari kadal ini banyak mengandung peptida dan protein diantaranya hyaluronidase, serotonin, phospholipase A2, dan beberapa kallikrein-like glycoproteins, dan juga mengandung senyawa exenatide (glucagon-like peptide-1 (GLP-1)). Senyawa exenatide dapat diisolasi untuk dikembangkan suatu saat sebagai obat pengatur gula darah guna mencegah penyakit diabetes mellitus Type 2 (Eng *et al.*, 1992, Triplitt and Chiquette, 2006). Pada dasarnya glucagon-like peptide-1 (GLP-1) merupakan hormon inkretin yang dihasilkan oleh usus halus (small intestine) dalam merespon penyerapan makanan dan memiliki pengaruh yang besar terhadap metabolisme glukosa. GLP-1 ini dapat merangsang pelepasan insulin serta menghambat pelepasan glukagon (Grieve *et al.*, 2009).

#### ANTIMIKROBA, ANTIFUNGI, DAN ANTIVIRUS

Peptida antimikroba atau Antimicrobial Peptides (AMPs) merupakan komponen yang sangat penting yang secara alami digunakan organisme untuk melindungi dirinya dari serangan patogen di alam. Pada umumnya peptida ini berukuran kecil, bersifat kationik dan amfifatik dengan variasi panjang, penyusunnya (sequence) dan strukturnya yang bervariasi (Zairi *et al.*, 2009).

Kelenjar kulit katak tidak hanya menghasilkan peptida yang memiliki kesamaan dengan hormon pada mamalia tetapi juga menghasilkan peptida antimikroba. Banyak peptida ini memiliki aktivitas antibiotik, fungisida, virusida, antibakteri dan aktivitas sitotoksik yang rendah terhadap sel normal mamalia. Berdasarkan penelitian, kemampuan peptida antimikroba dari

katak tersebut hanya menyerang membran bakteri dan memiliki interaksi yang rendah terhadap membran sel mamalia. Kemampuan peptida ini dapat dikembangkan sebagai mikrobisidal anti-STI (*Sexually transmitted infections*, STIs) dan anti-HIV (*human immunodeficiency virus*) (van Compernelle *et al.*, 2005; Zairi *et al.*, 2009).

Peptida tigerinin-1 dan beberapa senyawa analognya menunjukkan aktivitas antimikroba dan menyebabkan kerusakan sel pada beberapa jenis bakteri seperti *E. coli* (W160-37), *S. aureus* (ATCC 8530), Rabbit enteropathogenic *E. coli*, Human enteropathogenic *E. coli*, *Vibrio cholerae*, *Pseudomonas*, *Klebsiella pneumoniae*, *Shigella flexneri*, *Proteus mirabilis*, dan *Salmonella enterica* serovar Typhi H. Peptida ini diisolasi dari kulit katak India *Rana tigerina* (Sitaram *et al.*, 2002). Senyawa peptida lain yang memiliki aktivitas antimikroba antara lain dermaseptin dan magainin yang merupakan peptida kationik, amfifatik dan memiliki rantai  $\alpha$ -helikal. Peptida ini diisolasi dan diidentifikasi dari ekstrak kulit katak *Phyllomedusa sauvagei* (Tree-dwelling, South American frog) dan *Xenopus laevis* (African clawed frog) (Zasloff, 1987, Mor and Nicolas, 1994).

Magainin atau dikenal sebagai PGS (*peptide glycine serine*) tersusun atas 23 asam amino, yang memiliki aktivitas dengan spektrum yang luas dalam menghambat pertumbuhan bakteri gram positif, negatif dan fungi, dan dilaporkan dapat mengurangi reaksi inflamasi (Sai, *et al.*, 1995). Beberapa penelitian menunjukkan bahwa senyawa peptida magainin I dan II memiliki aktivitas antivirus dan menghambat pertumbuhan Herpes Simplex Virus-1 dan -2 (HSV-1 dan HSV-2), dan tidak bersifat sitotoksik terhadap sel epitel normal (Matanic and Castilla, 2004).

Dermaseptin S merupakan suatu peptida polikationik yang tersusun atas 28-34 asam amino dengan struktur heliks. Peptida ini dapat merusak sel mikroba dengan cepat dan tidak dapat kembali (irreversible) tanpa toksik terhadap sel normal mamalia (Mor and Nicolas, 1994). Peptida dermaseptin dan analognya juga menunjukkan aktivitas sitolitik (merusak sel) secara *in vitro* pada mikroorganisme termasuk multidrug-resistant gram negatif, strain gram positif, dan bakteri yang

menginfeksi genital (alat kelamin) seperti *Neisseria gonorrhoea* (Venezia *et al.*, 2002; Kustanovich *et al.*, 2002; Zairi *et al.*, 2008).

Penelitian secara *in vitro* dan *in vivo* menunjukkan bahwa dermaseptin S dan senyawa turunannya digunakan sebagai antimikroba, terutama untuk infeksi yang disebabkan oleh *Candida albicans* (Naglik *et al.*, 2003) yang merupakan fungi pathogen yang sering menyerang vagina manusia. Selain itu, peptida ini juga dapat menghambat pertumbuhan protozoa seperti *Leishmania mexicana* dan *Plasmodium falciparum* (Hernandez *et al.*, 1992; Dagan *et al.*, 2002; Efron *et al.*, 2003) dan fungi filament seperti *Aspergillus fumigatus* dan *Aspergillus niger* (Mor *et al.*, 1994). Selanjutnya, beberapa peptida yang dihasilkan dari kulit katak seperti caerin 1.1, caerin 1.9, dan maculatin 1.1 juga dapat menghambat virus HIV (Van Compernelle *et al.*, 2005).

## HIPERTENSI

Hipertensi atau tekanan darah tinggi adalah kondisi medis saat seseorang mengalami peningkatan tekanan darah. Penyakit ini sering disebut "silent killer" karena penderita sering tidak merasakan suatu gangguan atau gejala dan bila tekanan darah ini tidak terkontrol dengan baik maka akan menimbulkan kematian. Hipertensi yang terjadi secara berkelanjutan akan menimbulkan penyakit lain seperti serangan jantung, gagal jantung, stroke, gagal ginjal dan kebutaan. Tekanan darah normal yang dianjurkan harus lebih kecil dari 140/90 mmHg (Pada umumnya untuk orang normal rata-rata tekanan darahnya 120/80 mmHg) (Corwin, 2009).

Beberapa obat yang umumnya diberikan pada penderita hipertensi digolongkan sebagai obat diuretik, *Beta-Blocker*, *Angiotensin-Coverting Enzyme (ACE) Inhibitor*, *Angiotensin II Receptor Blockers (ARBs)*, *Calcium Channel Blockers (CCBs)*, *Alpha Blockers* dan lain-lain (Corwin, 2009).

Captopril merupakan salah satu obat yang banyak digunakan untuk menyembuhkan penderita hipertensi. Obat ini berasal dari bisa

ular (venom) yang ditemukan pertama kali pada tahun 1975 dan obat ini adalah suatu *Angiotensin Converting Enzim (ACE) Inhibitor* yang diisolasi dari Brazilian snake *Bothrops jararaca* (Patlak, 2003). ACE inhibitor merupakan enzim konversi angiotensin yang dapat menghambat pembentukan zat angiotensin yang dapat menyebabkan peningkatan tekanan darah. Obat ini memperlebar pembuluh darah sehingga kerja jantung lebih mudah dan efisien dan dapat menurunkan tekanan darah.

### PELUANG DAN TANTANGAN PEMANFAATAN HERPTOFAUNA DALAM BIDANG KESEHATAN

Hewan yang termasuk dalam kelompok herpetofauna seperti ular, katak/kodok, kura-kura dan buaya kurang mendapat perhatian dalam penelitian secara khusus di Papua, atau pada umumnya di Indonesia. Hal ini antara lain karena kurang dikenalnya hewan ini, atau perasaan jijik, kotor dan beracun dalam pandangan masyarakat umum. Akibatnya hewan-hewan tersebut semakin dijauhi dan dimusuhi.

Salah satu cara untuk mengubah pandangan masyarakat kita adalah dengan memperkenalkan manfaat hewan ini dalam bidang kesehatan. Faktanya banyak obat-obat yang ada sekarang bersumber dari hewan-hewan tersebut. Pendidikan dan penelitian tentang hewan herpetofauna dalam bidang kesehatan perlu ditingkatkan.

Pendidikan dalam bidang herpetologi diharapkan juga dapat menginspirasi beberapa pihak sehingga muncul peneliti-peneliti herpetofauna di masa depan. Diharapkan penelitian terhadap herpetofauna bukan hanya difokuskan pada penelitian tentang biodiversitas saja tapi juga pada pemanfaatan hewan dalam bidang kesehatan tanpa harus mengakibatkan kepunahan hewan-hewan tersebut. Laporan mengenai penelitian herpetofauna dalam bidang kesehatan atau penemuan dan pengembangan obat untuk berbagai penyakit masih banyak dilakukan oleh peneliti dari luar negeri. Hal ini juga mendorong agar metode penelitian dalam

bidang kesehatan perlu diperhatikan dan ditingkatkan. Selain itu kolaborasi dengan peneliti atau institusi lain yang bergerak dalam pengembangan obat yang bersumber dari hewan herpetofauna perlu diantisipasi dan dikembangkan secara optimal, sehingga akan dihasilkan penelitian yang baik dan bisa dibandingkan dengan penelitian yang lain.

Mengingat rendahnya informasi mengenai pemanfaatan hewan ini dalam bidang kesehatan, maka masih perlu tindakan-tindakan dan pendekatan yang tepat untuk memperkenalkan jenis hewan ini kepada masyarakat. Informasi mengenai pemanfaatan herpetofauna dalam bidang kesehatan, perlu disebarluaskan kepada masyarakat. Dukungan dari berbagai pihak yang terkait seperti pemerintahan dan pusat riset sangat penting untuk membantu kegiatan penelitian herpetofauna dalam bidang kesehatan. Selain itu adanya kolaborasi penelitian dalam bidang kesehatan dengan peneliti dan institusi lain, akan meningkatkan pengetahuan dan metode penelitian dalam kaitannya dengan pemanfaatan hewan herpetofauna ini.

### DAFTAR PUSTAKA

- Abdel-Wahab, Y.H., L. Marenah, D.V. Orr, C. Shaw, and P.R. Flatt. 2005. Isolation and structural characterisation of a novel 13-amino acid insulin-releasing peptide from the skin secretion of *Agalychnis calcarifer*. *Biol. Chem.* 386: 581-587.
- Ardelt, W., H.S. Lee, G. Randolph, A. Viera, S.M. Mikulski, and K. Shogen. 1994. Enzymatic characterization of onconase, A novel ribonuclease with anti-tumor activity. *Protein Sci.* 3:137-47.
- Bakta, I.M. 2007. *Hematologi klinik ringkas*. EGC-Penerbit Buku Kedokteran. Jakarta. 292 hal.
- Constanzi, J., D. Sidransky, A. Navon, and H. Goldsweig. 2005. Ribonucleases as a novel pro-apoptotic anticancer strategy: Review of the preclinical and clinical data for ranpirimase. *Cancer. Invest.* 23: 643-50.
- Corwin, E.J. 2009. *Patofisiologi*. Edisi 3. EGC. Penerbit Buku Kedokteran. Jakarta. Hal. 441-520.
- Dagan, A., L. Efron, L. Gaidukov, A. Mor, and H. Ginsburg. 2002. *In vitro* antiplasmodium effects of dermaseptins. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 46: 1059-1066.
- Debnath, A., U. Chatterjee and M. Das. 2007. Venom of Indian monocellate cobra and russell's viper show anticancer activity in experiment models. *J. Ethopharmacol.* 111: 681-685.

- Efron, L., A. Dagan, L. Gaidukov, H. Ginsburg, and A. Mor. 2002. Direct interaction of dermaseptin S4 aminoheptanoyl derivate with intra-erythrocytic malaria parasite leading to increased specific antiparasitic activity in culture. *J. Biol. Chem.* 277: 24067-24072.
- Eng, J., W.A. Kleinman, L. Singh, G. Singh, and J.P. Raufmanll. 1992. Isolation and characterization of exendin-4, an exendin-3 analogue, from *Heloderma suspectum* venom. *J. Biol. Chem.* 267(11): 7402-7406.
- Furusawa, S. and J. Wu. 2007. The effects of biscoclaurine alkaloid cepharanthine on mammalian cells: Implications for cancer, shock and inflammatory diseases. *Life Sciences.* 80: 1073-1079.
- Gasmi, A., A. Chabchoub, S. Guermazi, H. Karoui, M. Elayeb, and K. Dellagi. 1997. Further characterization and thrombolytic activity in rat model of a fibrinogenase from *Vipera lebetina* venom. *Thomb. Res.* 86: 233-240.
- Gomes, A. and P. De. 1999. Hannapep: A novel fibrinolytic peptide from the Indian king cobra *Ophiophagus hannah* venom. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 266: 491.
- Grieve, D.J., R.S. Cassidy, and B.D. Green. 2009. Emerging cardiovascular actions of the incretin hormone glucagon-like peptide-1: Potential therapeutic benefits beyond glycaemic control. *Br. J. Pharmacol.* 57(8): 1340-1351.
- Hernandez, C., A. Mor and F. Dagger. 1992. Functional and structural damage in *Leishmania mexicana* exposed to the cationic peptide dermaseptin. *European J. Cell. Biol.* 59(2): 414-424.
- Ian, A.C., P. Mold'eus, and S. Orrenius. 1988. Host biochemical defense mechanisms against prooxidants. *Annual Rev. Pharmacol. Toxicol.* 28: 189-212.
- Ita, M.H., D. Halicka, T. Tanaka, A. Kurose, B. Ardelt, K. Shogen, and Z. Darzynkiewicz. 2008. Remarkable enhancement of cytotoxicity of onconase and cepharanthine when used in combination on various tumor cell lines. *Cancer Biol. Therap.* 7(7): 1104-1108.
- Kim, J.S., S.S. Yoon, S.U. Kwon, J.H. Ha, E.J. Suh, and H.S. Chi. 2001. Treatment acut cerebral infarction with arginine esterase. A control study with heparin. *Cerebrov. Dis.* 11: 251.
- Koh, D.C.L., A.A. Armugan and Jeyaseelan. 2006. Snake components and their application in bio medicine. *Cell. Mol. Life. Sci.* 63: 3030-3041.
- Kresno, S.B. 2011. *Ilmu Dasar Onkologi*. Edisi Kedua. Badan Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Jakara. 409 hal.
- Kustanovich, I., D.E. Shalev, M.Mikhlin, L. Gaidukov, and A. Mor. 2002. Structural requirements for potent versus selective cytotoxicity for antimicrobial dermaseptin s4 derivatives. *J. Biol. Chem.* 277(19): 16941-16951.
- Laraba, D. F., M.F. Martin-Eauclaire, G. Mauco and P. Marchot. 1995. afaacytin, an alpha beta-fibrinogenase from *cerastes cerastes* (horned viper) venom, activates purified factor x and induces serotonin release from human blood platelets. *Eur. J. Biochem.* 233: 756-765.
- Lee, I., A. Kalota, A.M. Gewirtz, and K. Shogen. 2007. Antitumor efficacy of the cytotoxic rnase, ranpirnase, on a549 human lung cancer xenografts of nude mice. *Anticancer. Res.* 27: 299-307.
- Marenah L, P.R. Flatt, D.F. Orr, S. McClean, S. Shaw, and Y.H.A. Abdel-Wahab. 2004a. Skin secretion of the toad *Bombina variegata* contains multiple insulin-releasing peptides including bombesin and entirely novel insulinotropic structures. *Biol. Chem.* 385: 315-321.
- Marenah, L., P.R. Flatt, D.F. Orr, C. Shaw, and Y.H.A. Abdel-Wahab. 2006. Skin secretions of *Rana saharica* frogs reveal antimicrobial peptides esculentins-1 and -1b and brevinins-1e and -2ec with novel insulin releasing activity. *J. Endocrinology.* 188: 1-9.
- Marenah, L., P.R. Flatt, D.F. Orr, S. McClean, S. Shaw, and Y.H.A. Abdel-Wahab. 2004b. Isolation and characterisation of an unexpected class of insulinotropic peptides in the skin of the frog *Agalychnis litodryas*. *Regulatory Peptide.* 120: 33-38.
- Markland, F.S. 1998. Snake venom fibrinogenolytic and fibrinolytic enzymes: a updated inventory. *Thromb. Haemost.* 79: 668-674.
- Matanic, V.C.A., and V. Castilla. 2004. Antiviral activity of antimicrobial cationic peptides against junin virus and herpes simplex virus. *Inter. J. Antimicrobial. Agents.* 23(4): 382-389.
- Mikulski, S., A. Viera, Z. Darzynkiewicz, and K. Shogen. 1992. Synergism between a novel amphibian oocyte ribonuclease and lovastatin in inducing cytostatic and cytotoxic effects in human lung and pancreatic carcinoma cell lines. *Br. J. Cancer.* 66: 304-310.
- Mor, A, K. Hani, and P. Nicolas. 1994. The vertebrate peptide antibiotics dermaseptins have overlapping structural features but target specific microorganisms. *J. Biol. Chem.* 269(50): 31635-31641.
- Mor, A., and P. Nicolas. 1994. Isolation and structure of novel defensive peptides from frog skin. *European. J. Biochem.* 219(1): 145-154.
- Naglik, J.R., S.J. Challacombe, and B. Hube. 2003. *Candida albicans* secreted aspartyl proteinases in virulence and pathogenesis. *Microbiol. Mol Biol. Rev.* 67(3): 400-428.
- Patlak, M. 2003. From viper's venom to drugs design: treating hypertension. *FASEB. J.* 18: 421-426.
- Pavlakis, N., and N.J. Vogelzang. 2006. Ranpirnase an antitumor ribonuclease; its potential role in malignant mesothelioma. *Expert. Opin. Biol. Ther.* 6: 1391-1399.
- Pelengaris, S and M. Khan. 2006. *The molecular biology of cancer*. Blackwell Publishing. USA. pp: 251-277.
- Pretzer, D., B.S. Schulteis, C.D. Smith, J.W. Mitchell, and M.C. Manning. 1993. Fibrinase. A fibrinolytic protein from snake venom. *Pharm Biotechnol.* 5: 287-314.
- Sadikin, M. 2001. *Biokimia Darah*. Widya Medika. Jakarta. 127 hal.
- Sai, K.P., P.N. Reddy, and M. Babu. 1995. Investigations on wound healing by using amphibian skin. *Indian. J. Experim. Biol.* 33(9): 673-676.
- Siigur J., and E. Siigur. 1992. The direct acting fibrinogenolytic enzymes from snake venom. *J. Toxicol. Review.* 11: 19.



- Siigur, E., K. Tonismagi, K. Trummal, M. Samel, H. Vija, J. Subbi, and J. Siigur. 2001. Factor X activator from *Vipera lebetina* snake venom molecular characterization and substrate specificity. *Biochem. Biophys. Acta.* 1568: 90.
- Sitaram, N., K.P. Sai, S. Singh, K. Sankaran, and R. Nagaraj. 2002. Structure-function relationship studies on the frog skin antimicrobial peptide tigerinin. 1: Design of analogs with improved activity and their action on clinical bacterial isolates. *Antimicrob. Agent. Chemother.* 46(7): 2279-2283.
- Taraphdar, A.K., M. Roy, and R.K. Bhattacharya. 2001. Natural product as inducer of apoptosis: implication for cancer therapy and prevention. *Curr. Sci.* 80(11): 1387-1396.
- Triplitt, C., and E. Chiquette. 2006. Exenatide: from the gila monster to the pharmacy. *J. Am. Pharm. Assoc.* 46(1): 44-52.
- Van Compernelle, S.E., R.J. Taylor, K. Oswald-Richter, J. Jiang, B.E. Bouree, J.H. Bowie, M.J. Tyler, M. Conlon, D. Wade, C. Aiken, T.S. Dermody, V.N.K. Ramani, L.A. Rollins-Smith, and D. Unutmaz. 2005. Antimicrobial peptides from amphibian skin potentially inhibit human immunodeficiency virus infection and transfer of virus from dendritic cells to T cells. *J. Virol.* 79(18): 11598-11606.
- Venezia, R.S.N., L. Feder, L. Gaidukov, Y. Carmeli, and A. Mor. 2002. Antibacterial properties of dermaseptin S4 derivatives with in vivo activity. *Antimicrobial Agents. Chemotherap.* 46(3): 689-694.
- William, G.T. 1991. Programmed cell death: apoptosis and oncogenesis. *Cell.* 65: 1097-1098.
- Willis, T.W and A.T. Tu. 1988. Purification and biochemical characterization of atroxase, a nonhemorrhagic fibrinolytic protease from western diamondback rattlesnake *Venom.* *Biochem.* 27: 4769.
- Wu, Y., S.M. Mikulski, W. Ardelt, S.M. Rybak and R.J. Youle. 1993. A cytotoxic ribonuclease. Study of the mechanism of onconase cytotoxicity. *J. Biol. Chem.* 268: 10686-10693.
- Yang, S.H., M.C. Lu, C.M. Chien C.H. Tsai, Y.J. Lu, T.C. Hour and S.R. Lin. 2005. Induction of apoptosis in human leukemia K562 cells by cardiotoxin III. *Life Sciences.* 76: 2513-2522.
- Zairi, A., F. Tangy, K. Bouassida, and K. Hani. 2009. Dermaseptins and magainins: antimicrobial peptides from frogs' skin-new sources for a promising spermicides microbicides. *J. Biomed. Biotech.* doi:10.1155/2009/452567.
- Zairi, A., F. Tangy, S. Saadi, and K. Hani. 2008. In vitro activity of dermaseptin S4 derivatives against genital infections pathogens. *Regulatory Toxicol. Pharmacol.* 50(3): 353-358.
- Zaslloff, M. 1987. Magainins, a class of antimicrobial peptides from xenopus skin: isolation, characterization of two active forms, and partial cDNA sequence of a precursor. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 84(15): 5449-5453.