

## PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK DAUN BELUNTAS (*PLUCHEA INDICA* L) TERHADAP JUMLAH SEL SPERMATOSIT PRIMER DAN SEKUNDER PADA TIKUS PUTIH (*RATTUS NORVEGICUS*)

Dwi Nurhidayah Zubaidah<sup>1)</sup>, Mirna Yunita Sari<sup>1)\*</sup>, Nur Rayani<sup>1)</sup>, Ismail<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Jurusan Pendidikan Biologi FKIP Universitas Halu Oleo Kendari, Indonesia

\*Korespondensi penulis, e-mail: [mimayntaa@gmail.com](mailto:mimayntaa@gmail.com)

**Abstrak:** Beluntas (*Pluchea indica*) merupakan salah satu tumbuhan yang dapat dijadikan obat herbal antifertilitas karena mengandung senyawa metabolit seperti alkaloid, flavonoid, tanin, dan saponin. Tujuan penelitian ini adalah mengetahui pengaruh ekstrak daun beluntas terhadap jumlah sel spermatosit primer dan sekunder pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus* L.). Jenis penelitian ini adalah penelitian eksperimen (*True-Experiment*) menggunakan rancangan acak lengkap (RAL) dengan 4 kelompok perlakuan dan 6 ulangan. Populasi penelitian yaitu 50 ekor tikus putih jantan. Sampel Penelitian dipilih secara *Simple Random Sampling* yaitu 24 ekor tikus putih dengan umur 8-10 minggu dan bobot normal 200 gram. Kelompok pertama merupakan kontrol (P0) tikus tidak diberi ekstrak. Kelompok kedua (P1) tikus diberi ekstrak dosis 1,5 mg/200 g BB. Kelompok ketiga (P2) tikus diberi ekstrak dosis 15 mg/200 g BB. Kelompok keempat (P3) tikus diberi ekstrak dosis 150 mg/200 g BB. Pemberian ekstrak daun beluntas untuk kelompok perlakuan dilakukan selama 49 hari, kemudian diambil organ testis sebelah kiri. Analisis data dilakukan melalui uji ANOVA menggunakan IBM SPSS *Statistic* versi 26. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian ekstrak daun beluntas berpengaruh sangat nyata ( $p < 0,01$ ) terhadap jumlah sel spermatosit primer dan sekunder testis tikus putih *strain* Wistar. Jumlah sel spermatosit primer dan sekunder pada P1 berbeda nyata dengan P2 dan P3 ( $p < 0,01$ ). Kesimpulan yang diperoleh yaitu ekstrak daun beluntas berpengaruh negatif dengan menyebabkan terganggunya proses spermatogenesis dengan menurunkan jumlah sel spermatosit primer dan sekunder tikus.

**Kata Kunci:** *Beluntas, Spermatosit Primer, Spermatosit Sekunder, Rattus norvegicus* L

### EFFECT OF *Pluchea indica* L. LEAF EXTRACT ON THE NUMBER OF PRIMARY AND SECONDARY SPERMATOCYTE CELLS OF *Rattus norvegicus* L

**Abstract:** Beluntas (*Pluchea indica*) is a plant that can be used as an antifertility herbal medicine because it contains metabolite compounds such as alkaloids, flavonoids, tannins and saponins. The aim of this research was to determine the effect of beluntas leaf extract on the number of primary and secondary spermatocyte cells in male white rats (*Rattus norvegicus* L.). This type of research is experimental research (*True-Experiment*) with a completely randomized design (RAL) with 4 treatment groups and 6 replications. The research population was 50 male white rats. The research sample was selected using *Simple Random Sampling*, namely 24 white mice aged 8-10 weeks and normal weight 200 grams. The first group was control (P0) mice that were not given the extract. The second group (P1) of mice was given an extract dose of 1.5 mg/200 g BW. The third group (P2) of mice were given an extract dose of 15 mg/200 g BW. The fourth group (P3) of mice were given an extract dose of 150 mg/200 g BW. Beluntas leaf extract was given to the treatment group for 49 days. The mice were sacrificed and then the left testicular organ was taken. Data analysis was carried out through the ANOVA test using IBM SPSS *Statistics* version 26. The results showed that administration of beluntas leaf extract had a very significant effect ( $p < 0.01$ ) on the number of primary and secondary spermatocyte cells in the testicles of Wistar strain white rats. The number of primary and secondary spermatocytes in P1 was significantly different from P2 and P3 ( $p < 0.01$ ). The conclusion obtained is that beluntas leaf extract has a negative effect on reducing the number of primary and secondary spermatocyte cells in mice so that it can disrupt the spermatogenesis process.

**Keywords:** *Beluntas Leaf Extract, Primary Spermatocyte, Secondary Spermatocyte, Rattus norvegicus* L

## PENDAHULUAN

Terkait dengan pertumbuhan penduduk, pemerintah Indonesia telah mencanangkan program Keluarga Berencana (KB) yang bertujuan untuk meningkatkan kesejahteraan masyarakat melalui kontrasepsi. Dalam program tersebut disajikan berbagai metode kontrasepsi, antara lain penggunaan hormon dalam berbagai bentuk pil, IUD (Intrauterine Device) atau AKDR (Alat Kontrasepsi Dalam

Rahim), barrier, kontrasepsi jangka panjang, sterilisasi bedah, dan metode tradisional (Putri, 2017). Sampai saat ini Penggunaan alat kontrasepsi masih didominasi oleh kaum wanita (BKKBN, 2014). Sejak lama para pakar dan ilmuwan telah berusaha untuk mencari cara yang aman untuk menyediakan kontrasepsi bagi pria (Plana, 2017; Wang et al., 2016), salah satu cara adalah beralih dengan pemanfaatan senyawa aktif yang terkandung dalam tumbuhan untuk aktif fertilitas yang dapat menghambat spermatogenesis (Ernawati, 2016).

Tanaman yang tumbuh disekitar lingkungan kita dapat bermanfaat untuk berbagai keperluan herbal maupun terapi alami. Diantaranya mengandung senyawa antifertilitas berupa senyawa yang memiliki kemampuan mencegah kesuburan dengan mengganggu beberapa mekanisme reproduksi normal. Obat alami diharapkan tidak memiliki efek negatif bagi kesehatan karena tidak ada bahan kimia yang digunakan dalam proses pembuatannya. Salah satu tumbuhan yang dapat digunakan untuk obat alami yaitu tumbuhan beluntas (*Pluchea indica* L.). Tanaman ini merupakan salah satu tanaman dari suku Asteraceae yang mengandung alkaloid, flavonoid, tanin, asam klorogenik, natrium, kalium, magnesium, dan fosfor.

Beluntas (*Pluchea indica* L.) mengandung senyawa antifertilitas yaitu senyawa yang memiliki kemampuan mencegah kesuburan dengan mengganggu beberapa mekanisme reproduksi normal. Hal tersebut dapat dimanfaatkan sebagai metode kontrasepsi untuk pria mengingat semakin berkembangnya jumlah penduduk di Indonesia dengan jumlah angka yang besar dan rendahnya tingkat keberhasilan program Keluarga Berencana yang disebabkan oleh kurangnya partisipasi pria dalam program tersebut.

Senyawa aktif daun beluntas (Tanin, Alkaloid, dan Flavonoid) dapat mempengaruhi kadar testosteron. Tanin dapat menyebabkan penggumpalan sperma, alkaloid dapat menekan sekresi hormon reproduksi, yaitu testosteron sehingga proses spermatogenesis terganggu. Senyawa saponin menyebabkan mekanisme umpan balik negatif sehingga kadar testosteron menurun. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh (Octavyani et al., 2022), saponin dapat mengganggu permeabilitas membran dan antifertilitas yang dalam hal ini saponin memiliki sifat sitotoksik sehingga dapat menurunkan jumlah sel spermatogenik.

Testis merupakan organ yang rentan terhadap senyawa yang bersifat sitotoksik yang dapat mengganggu spermatogenesis dan keutuhan membran sel spermatogenik. Spermatogenesis pada testis dipengaruhi keberadaan sel spermatisit primer dan sekunder yang mensekresikan hormon testosteron untuk digunakan dalam tubulus seminiferus (Octavyani et al., 2022). Hormon testosteron penting dalam proses spermatogenesis dan pemeliharaan saluran epididimis, sehingga turunnya kadar testosteron menyebabkan fungsi epididimis terganggu. Gangguan terhadap sekresi hormon testosteron mengakibatkan kualitas spermatozoa terganggu sehingga dapat menyebabkan produktivitas serta kualitas spermatozoa menurun. Jumlah sel spermatisit primer dan sekunder yang menurun, maka proses spermatogenik juga akan terhambat dan menyebabkan terjadinya abnormalitas sel-sel spermatogenik sehingga jumlah sperma yang terbantu menurun (Nurlely et al., 2022). Penelitian ini dilakukan dengan tujuan mengetahui pengaruh ekstrak daun beluntas terhadap jumlah sel spermatisit primer dan sekunder pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus* L.)

## METODE

Penelitian ini dilaksanakan pada Tahun 2024, di Universitas Halu Oleo Jenis penelitian ini adalah penelitian eksperimen (*True-Experiment*) (Rukmaningsih et al., 2020). Rancangan penelitian yang digunakan adalah Rancangan Acak Lengkap (RAL), pada 24 ekor tikus putih (*Rattus norvegicus* L.) dengan rerata berat 150-200 gram, terbagi dalam 4 kelompok yaitu 1 kelompok kontrol dan 3 kelompok perlakuan, untuk kelompok perlakuan masing-masing diberi ekstrak daun beluntas (*Pluchea indica* L.) dosis 1,5 mg/200 g BB (P1), dosis 15 mg/200 g BB (P2), dan dosis 150 mg/200 g BB (P3). Tiap perlakuan terdiri dari 6 ekor tikus jantan.

Daun Beluntas diperoleh di wilayah Konawe Sulawesi Tenggara. Metode ekstraksi yang digunakan yaitu metode maserasi. Pemberian ekstrak melalui metode gavage (pencekokan) yang

dilakukan selama 49 hari. Pengamatan terhadap jumlah spermatosit primer dan sekunder pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) melalui parameter histologi berupa rata-rata jumlah kedua jenis sel tersebut.

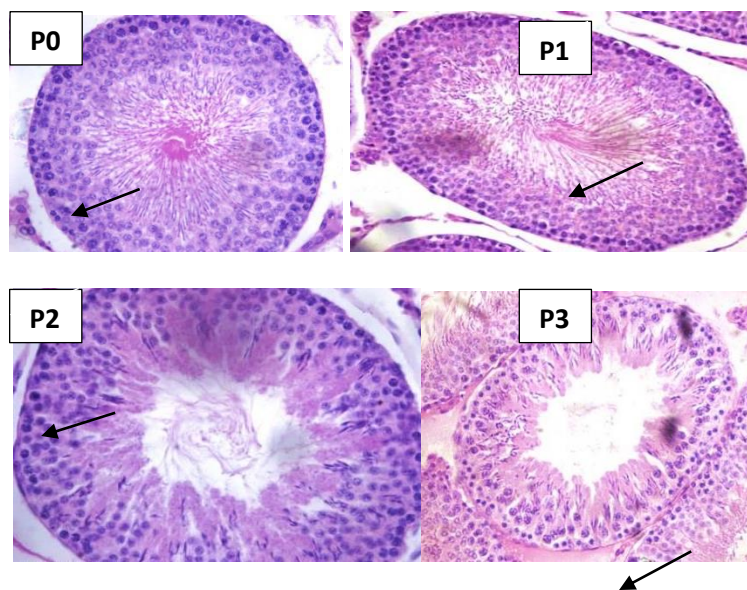
### HASIL PENELITIAN

Hasil perhitungan jumlah sel spermatosit primer pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) yang diberi ekstrak daun beluntas (*Pluchea indica* L) dengan dosis berbeda dapat dilihat pada tabel 1 berikut.

Tabel 1. Rata-rata ± SD Jumlah Sel Spermatosit Primer Tiap Perlakuan

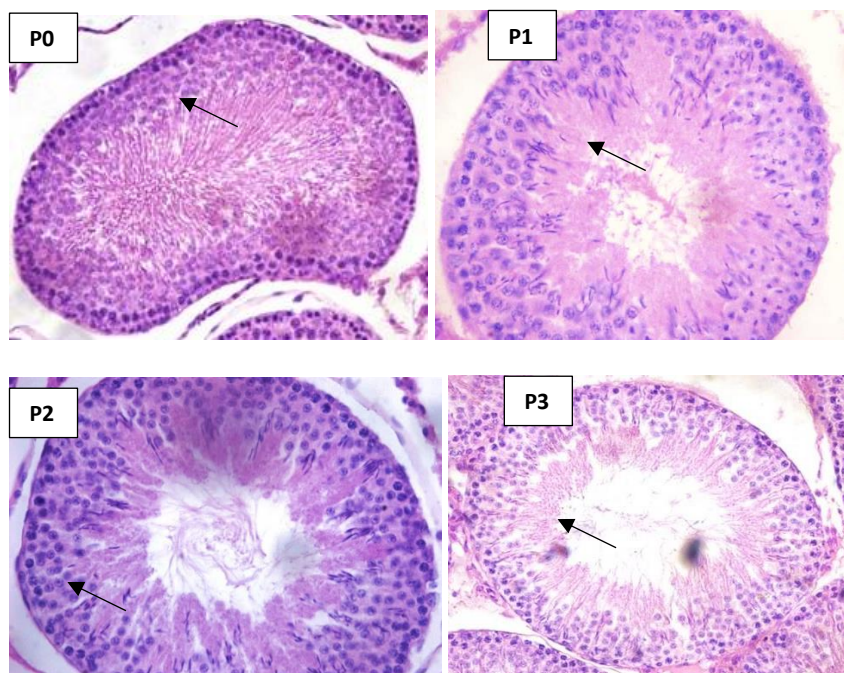
Perlakuan (mg/200 gr BB)	Ulangan						Total	Rata-rata ± SD
	1	2	3	4	5	6		
PO	88	85	85	90	86	86	520	86,8 ± 1,97
P1	72	75	70	73	67	69	426	71 ± 2,90
P2	57	53	50	52	54	49	315	52,5 ± 2,88
P3	20	19	18	14	13	15	99	16,5 ± 2,88

Berdasarkan hasil ANOVA satu arah terhadap jumlah sel Spermatosit Primer menunjukkan perbedaan sangat nyata antar perlakuan ( $\alpha < 0,05$ ). Hasil pengamatan gambaran histologis sel spermatosit primer yang ada dalam tubulus seminiferus testis tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) Galur Wistar yang diberi ekstrak daun beluntas (*Pluchea indica* L.) dosis berbeda menggunakan mikroskop cahaya dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Gambaran histologis sel-sel interstitial. Tanda panah warna hitam menunjukkan sel spermatosit primer. Kontrol (P0), Ekstrak daun beluntas (*Pluchea indica* L.) dosis 1,5 mg/200 g BB (P1), dosis 15 mg/200 g BB (P2), dan dosis 150 mg/200 g BB (P3), menggunakan pewarnaan HE, perbesaran 400 X

Gambaran histologis sel Spermatosit Sekunder diantara tubulus seminiferus testis tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) yang diberi ekstrak daun beluntas (*Pluchea indica* L.) dosis berbeda menggunakan mikroskop cahaya perbesaran 400x dapat dilihat pada Gambar 2.



**Gambar 2.** Gambaran Histologis Sel-Sel Interstitial. Tanda panah warna hitam menunjukkan sel spermatisit. Kontrol (P0), Ekstrak daun beluntas (*Pluchea indica* L.) dosis 1,5 mg/200 g BB (P1), dosis 15 mg/200 g BB (P2), dan dosis 150 mg/200 g BB (P3), menggunakan pewarnaan HE, perbesaran 400 X

Hasil perhitungan jumlah sel spermatisit sekunder pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) yang diberi ekstrak daun beluntas (*Pluchea indica* L) dengan dosis berbeda dapat dilihat pada tabel 2 berikut.

Tabel 2. Rata-rata ± SD Jumlah Sel Spermatisit Primer Tiap Perlakuan

Perlakuan (mg/200 gr BB)	Ulangan						Total	Rata-rata± SD
	1	2	3	4	5	6		
PO	46	46	46	54	48	52	292	48,67 ± 3,50
P1	35	36	32	35	33	34	205	34,17 ± 1,47
P2	25	28	20	27	23	23	146	24,33 ± 2,94
P3	11	11	8	10	8	8	56	9,33 ± 1,51

Berdasarkan hasil ANOVA satu arah terhadap jumlah sel Spermatisit Sekunder menunjukkan perbedaan sangat nyata antar perlakuan ( $\alpha < 0,05$ ).

## PEMBAHASAN

Proses spermatogenesis merupakan proses pembentukan sel-sel spermatogenik yang terjadi pada tubulus seminiferus. Proses spermatogenesis pada tubulus seminiferus menunjukkan perkembangan sel spermatogenik yang terdiri dari spermatogonium, spermatisit, spermatid sampai spermatozoa. Pertumbuhan spermatogenesis dipengaruhi oleh dua faktor utama, yaitu faktor internal (suhu tubuh dan pengaturan oleh sistem hipotalamus hipofisis) dan faktor eksternal (faktor psikologi, masa pencahayaan, suhu lingkungan, nutrisi, bahan-bahan kimia tertentu, dan hubungan sosial). Salah satu faktor yang dapat menghambat pertumbuhan sel spermatisit yaitu faktor eksternal yang mengandung bahan-bahan kimia seperti senyawa metabolit sekunder pada tumbuhan. Salah satu tumbuhan yang dapat menghambat proses penurunan jumlah sel spermatisit primer dan sekunder yaitu daun beluntas. Daun beluntas mempunyai kandungan antifertilitas yang dapat menghambat perkembangan sel-sel

spermatisit karena mengandung senyawa-senyawa yang bersifat toksik seperti senyawa fenolik, flavonoid, tanin, steroid dan alkaloid.

Hasil uji statistik penelitian menunjukkan pada pemberian ekstrak daun beluntas (*Pluchea indica* L.) dosis 1,5; 15; dan 150 mg/200 g BB secara intraperitoneal selama 49 hari berpengaruh sangat nyata ( $\alpha < 0,05$ ) terhadap jumlah sel Spermatisit Primer pada tikus putih Galur Wistar. Hasil uji lanjut dengan uji berganda Duncan menunjukkan perbedaan yang nyata ( $\alpha < 0,05$ ) rata-rata jumlah sel Spermatisit Primer pada perlakuan P0 lebih tinggi sangat nyata ( $\alpha < 0,05$ ) dibandingkan dengan P1, P2, dan P3. Rata-rata jumlah sel Spermatisit Primer pada perlakuan P1 lebih tinggi sangat nyata ( $\alpha < 0,05$ ) dibandingkan dengan P2 dan P3. Rata-rata jumlah sel Spermatisit Primer pada perlakuan P2 lebih tinggi sangat nyata ( $\alpha < 0,05$ ) dibandingkan dengan P3. Sedangkan untuk pengamatan terhadap jumlah sel Spermatisit Sekunder, hasil uji lanjut dengan uji berganda Duncan menunjukkan perbedaan yang nyata ( $\alpha < 0,05$ ) rata-rata jumlah sel Spermatisit Sekunder pada perlakuan P0 lebih tinggi sangat nyata ( $\alpha < 0,05$ ) dibandingkan dengan P1, P2, dan P3. Rata-rata jumlah sel Spermatisit Sekunder pada perlakuan P1 lebih tinggi sangat nyata ( $\alpha < 0,05$ ) dibandingkan dengan P2 dan P3. Rata-rata jumlah sel Spermatisit Sekunder pada perlakuan P2 lebih tinggi sangat nyata ( $\alpha < 0,05$ ) dibandingkan dengan P3. Terlihat bahwa semakin besar dosis pemberian maka terjadi pula penurunan jumlah sel primer dan sel sekunder. Sejalan dengan pernyataan Oktavia et al. (2018) yang menyatakan bahwa metabolit sekunder yang mampu sebagai antifertilitas, seperti terpenoid, saponin, dan tanin bekerja secara hormonal dengan target aksis hipotalamus, hipofisis, dan kelenjar seks yang akan berpengaruh pada konsentrasi hormone gonadotropin. Mayoritas senyawa bioaktif atau metabolit sekunder yang mampu menghambat proses reproduksi ditemukan dalam organ tanaman.

Senyawa alkaloid merupakan senyawa yang mengandung nitrogen yang dikenal sebagai golongan zat metabolit sekunder terbesar yang terdapat pada tumbuhan. Alkaloid juga dapat mempengaruhi spermatogenesis, senyawa tersebut dapat menekan sekresi hormon reproduksi yang diperlukan untuk spermatogenesis. Keberadaan senyawa ini pada tanaman beluntas pun dapat menyebabkan gangguan spermatogenesis. Terlihat pada rerata jumlah sel spermatisit primer dan sekunder pada kelompok perlakuan jika dibandingkan dengan kelompok kontrol menunjukkan jumlah lebih sedikit. Semakin tinggi konsentrasi dosis yang diberikan maka semakin rendah jumlah sel spermatisit primer dan sekunder bahkan pada taraf tertentu sel akan mati. Hal ini didukung oleh pernyataan Elmore (2007) bahwa ada beberapa faktor yang menyebabkan kematian sel, selain karena kematian terprogram (apoptosis) juga karena faktor pengaruh dari lingkungan di luar sel yaitu paparan senyawa aktif yang masuk ke dalam tubuh. Berkurangnya spermatisit primer mengakibatkan berkurangnya sel spermatisit yang akan mengalami pembelahan menjadi spermatisit sekunder. Sejalan dengan penelitian Kusuma et al. (2016) bahwa alkaloid pada daun memiliki aktivitas yang mampu menghambat proses spermatogenesis sedangkan tanin merupakan suatu senyawa metabolit sekunder yang dapat menyebabkan penggumpalan spermatozoa. Pemberian senyawa aktif tanin ditunjang dengan senyawa aktif alkaloid dapat menghambat pembentukan sel spermatogonia menjadi spermatisit, spermatid menjadi spermatozoa mengalami hambatan.

Gangguan pada hormon testosteron disebabkan oleh senyawa bioaktif ekstrak daun beluntas berupa flavonoid, saponin, tanin dan alkaloid. Senyawa tersebut mempunyai efek sitotoksik dan penghambat hormon sehingga dapat menghambat metabolisme sel spermatogenik dengan cara mengganggu keseimbangan hormonal. Menurut Sumarmin (2016) perkembangan sel-sel spermatogenik akan berlangsung dengan maksimal apabila nutrisi serta hormon yang dibutuhkan dapat terpenuhi. Beberapa hormon yang dikenal dengan hormon pertumbuhan memiliki fungsi dalam mengatur metabolisme testis. Hormon testosteron berperan untuk mengawali dan memelihara kelangsungan spermatogenesis. Mekanisme kerja senyawa bioaktif ekstrak daun beluntas diduga menghambat metabolisme sel-sel spermatogenik melalui kedua mekanisme aksi tersebut. Hormon testosteron menginisiasi pembelahan profase meiosis pertama tahap diakinesis meiosis ketika dimulainya pembelahan metafase sel-sel spermatisit. Sel-sel spermatisit sensitif terhadap pengaruh luar dan cenderung mengalami kerusakan setelah profase meiosis pertama pada saat proses pindah

silang antara kromosom homolog. Bila terjadi kerusakan sel-sel spermatisit, akan terjadi degenerasi kemudian sel Sertoli akan memfagositosis yang akan mengurangi jumlah selsel spermatisit. Berkurangnya jumlah spermatisit akan berpengaruh terhadap penurunan jumlah spermatid akibat rusaknya sebagian sel spermatisit yang mengalami pembelahan (Pranadya, 2019). Spermatogenesis pada testis juga dipengaruhi keberadaan sel Leydig yang mensekresikan testosteron untuk digunakan dalam tubulus seminiferus. Dalam spermatogenesis, testosteron diperlukan sel germinal agar dapat membelah sehingga membentuk spermatozoa, terutama saat membentuk spermatisit sekunder pada tahapan pembelahan meiosis jika jumlah sel Leydig yang menurun, maka proses spermatogenik juga akan terhambat (Octaviany, 2022).

## **KESIMPULAN DAN SARAN**

Pemberian ekstrak daun beluntas (*Pluchea indica L.*) dosis 1,5; 15; dan 150 mg/200 g BB secara intraperitoneal selama 49 hari berpengaruh sangat nyata menyebabkan penurunan jumlah sel Spermatisit Primer dan Sekunder pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*). Semakin tinggi dosis yang diberikan, maka semakin menurun jumlah sel Spermatisit Primer dan Sekunder.

## **DAFTAR PUSTAKA**

- Elmore, S. (2007). Apoptosis: a review of programmed cell death. *Toxicologic pathology*, 35(4), 495-516.
- Ernawati, S. (2016). Faktor yang Memengaruhi Keluarga Berencana (KB) Pria dengan Partisipasi Pria dalam Keluarga Berencana di Wilayah Kerja Puskesmas Sedayu II. *JNKI (Jurnal Ners dan Kebidanan Indonesia)(Indonesian Journal of Nursing and Midwifery)*, 4(2), 109-116.
- Kusuma, A. M., Asarina, Y., Rahmawati, Y. I., & Susanti, S. (2016). Efek ekstrak bawang dayak (*Eleutherine palmifolia L.*) Merr dan ubi ungu (*Ipomoea batatas L*) terhadap penurunan kadar kolesterol dan trigliserida darah pada tikus jantan. *Jurnal Kefarmasian Indonesia*, 108-116.
- Nurlely, N., Aslama, A. I., Cahaya, N., & Srikartika, V. M. (2022). Efektivitas Ekstrak Etanol Kulit Batang Pakan Banyu (*Croton argyratus Blume*) terhadap Kualitas dan Kuantitas Spermatozoa sebagai Antifertilitas. *Jurnal Pharmascience*, 9(1), 29-39.
- Octavyani, G. K., Kuswanti, N., & Khaleyla, F. (2022). Pengaruh Ekstrak Daun Sawo Manila (*Manilkara zapota L.*) terhadap Jumlah Sel Leydig dan Spermatogenik Mencit Diabetes. *LenteraBio: Berkala Ilmiah Biologi*, 11(1), 113-121.
- Oktavia, S., Ifora, I., & Putri, A. D. (2018). Uji toksisitas akut ekstrak daun waru (*Hibiscus tiliaceus L.*) pada mencit putih jantan. *Jurnal Farmasi Higea*, 10(1), 41-48.
- Pranadya, N. M. E., Setyawati, I., & Yulihastuti, D. A. (2019). Jumlah sel-sel spermatogenik dan histologis testis mencit (*Mus musculus L.*) pasca pemberian ekstrak daun kaliandra merah (*Calliandra calothyrsus Meissn.*) dengan dosis dan interval waktu yang berbeda. *Jurnal Biologi Udayana*, 23(1), 34-41.
- Plana, O. (2017). Male contraception: research, new methods, and implications for marginalized populations. *American journal of men's health*, 11(4), 1182-1189.
- Putri, F. H. D. (2017). *POTENSI EKSTRAK BUAH PARE (Momordica charantia L.) TERHADAP JUMLAH SEL LEYDIG DAN HORMON TESTOSTERON MENCIT (Mus Musculus) JANTAN* (Doctoral dissertation, Universitas Airlangga).
- Sumarmin, R. (2016). *Perkembangan hewan*. Kencana.
- Wang, X., Decker, C. C., Zechner, L., Krstin, S., & Wink, M. (2019). In vitro wound healing of tumor cells: inhibition of cell migration by selected cytotoxic alkaloids. *BMC Pharmacology and Toxicology*, 20, 1-12.