

BAB I

PENDAHULUAN

1. Latar Belakang

Tumbuh-tumbuhan telah lama diketahui sebagai salah satu sumber daya alam yang sangat penting dalam pengobatan. Menurut perkiraan Badan Kesehatan Dunia (WHO), 65% dari penduduk negara maju dan 80% dari penduduk negara berkembang telah menggunakan tumbuhan sebagai obat herbal. Faktor pendorong terjadinya peningkatan penggunaan obat herbal dinegara maju adalah adanya kegagalan penggunaan obat modern untuk penyakit tertentu diantaranya kanker dan semakin luasnya akses informasi mengenai obat herbal di seluruh dunia (Sukandar, 2004).

Sumatera sebagai pulau keempat terbesar di dunia sangat kaya akan berbagai jenis biota tumbuhan tropis. Selama tiga dekade terakhir, para ilmuwan dunia berusaha menemukan senyawa baru untuk mengobati penderita kanker atau HIV dari hutan tropis termasuk Sumatera karena hutan tropis dipercaya sebagai sumber senyawa organik terbesar di dunia (Arbain, 2004). Salah satu famili tumbuhan yang terdapat di hutan Sumatera adalah famili Verbenaceae. Famili Verbenaceae merupakan kelompok tumbuhan yang relatif besar, terdiri dari 91 genus dan 2.000 spesies. Genus terbesar pada famili ini adalah *Vitex* yang terdiri dari 250 spesies. Di Indonesia diketahui ada 19 jenis *Vitex*, 10 jenis terdapat di hutan Sumatera (de Kok, 2007; de Kok 2008; Heyne, 1987).

Tumbuhan dari genus *Vitex* kaya dengan keragaman kandungan metabolit sekunder seperti flavonoid, diterpenoid, lignan dan iridoid glukosida. Kandungan metabolit sekunder dari genus ini memiliki aktivitas biologis yang beragam seperti antikanker (Huang, *et al.*, 2013; Li, *et al.*, 2005a; Li, *et al.*, 2005b), antiinflamasi (Rastogi, *et al.*, 2010; Zheng, *et al.*, 2009; Li, *et al.*, 2014), antioksidan (El-Kousy, *et al.*, 2012; Tiwari, *et al.*, 2012; Rastogi, *et al.*, 2010), antimikroba (Keerti and Padma, 2012; Ling, *et al.*, 2010), antitripanosomal (Kiuchi, *et al.*, 2004), antilarvasida (Kannathasan, *et al.*, 2011), antituberkulosis (Tiwari, *et al.*, 2013), insektisida (Chawla, *et al.*, 1992), antidiabetes (Manikandan, *et al.*, 2009) dan antirematik (Zheng, *et al.*, 2014).

Senyawa flavonoid dan diterpenoid dari genus *Vitex* diketahui memiliki aktivitas antikanker terhadap berbagai sel kanker manusia. Li, *et al.*, (2005a) berhasil menemukan lima senyawa aktif antikanker diterpen tipe labdan dari *Vitex trifolia* yaitu viteksilakton, 5S, 6R, 8R, 9R, 10S-6-asetoksi - 9 -hidroksi-13(14)-labden-16,15-olida, rotundifuran, vitetrifolin D dan vitetrifolin E. Kelima senyawa tersebut dapat menginduksi apoptosis dan menghambat siklus sel baru pada sel line tsF T210 dan k562. Senyawa flavonoid dari *Vitex trifolia* yaitu parsikogenin, artemetin, luteolin, penduletin, viteksikarpin dan krisoplenol-D juga menunjukkan aktivitas penghambatan proliferasi sel kanker tsF T210 tikus (Li *et al.*, 2005b). Selanjutnya senyawa flavonoid viteksikarpin diketahui aktif terhadap empat kanker sel manusia yaitu A2780, HCT-15, HT-1080 dan K562. Viteksikarpin paling efektif menghambat proliferasi sel kanker K562 dan diduga mempunyai mekanisme aksi menginduksi apoptosis pada sel kanker tersebut melalui jalur apoptosis yang diatur oleh mitokondria (Wang, *et al.*, 2005).

Ditinjau dari struktur molekulnya, senyawa flavonoid dan diterpenoid dari genus *Vitex* berperan terhadap aktivitas antikanker. Gugus hidroksil fenolat, sistem lakton, sistem enon, senyawa karbonil tidak jenuh, jembatan oksida dalam sistem siklik berperan dalam mempengaruhi aktivitas sitotoksik senyawa kimia (Sutrisno, 2000). Menurut Ito, *et al.*, (2003) gugus hidroksil merupakan faktor yang penting dalam meningkatkan aktivitas sitotoksik suatu senyawa.

Kanker adalah suatu penyakit yang ditandai dengan pertumbuhan sel-sel abnormal yang tidak terkontrol dan menyerang serta menyebar ke organ lain. Secara nasional prevalensi penyakit kanker pada penduduk semua umur di Indonesia tahun 2013 sebesar 1,4‰ atau diperkirakan sekitar 347.792 orang. Penyakit kanker serviks dan payudara merupakan penyakit kanker dengan prevalensi tertinggi yaitu kanker serviks sebesar 0,8 ‰ (98.692 orang) dan kanker payudara sebesar 0,5‰ (61.682 orang). Selama tahun 2010-2013, kanker payudara, kanker serviks dan kanker paru merupakan tiga penyakit terbanyak di RS Kanker Dharmais, dan jumlah kasus baru serta jumlah kematian akibat kanker tersebut terus meningkat (Kementrian Kesehatan RI, 2015).

Beberapa spesies *Vitex* diketahui ada di Sumatera Barat dan Riau. Dari penelusuran literatur dan kegiatan inventori lapangan diketahui ada tiga jenis

spesies *Vitex* yaitu *V. pubescens* Vahl, *V. gamosepala* dan *V. trifolia*. Skrining bioaktivitas terhadap ekstrak metanol ketiga spesies terhadap larva udang *Artemia salina* Leach diketahui adanya aktifitas sitotoksik yang kuat pada kulit batang *V. pubescens* Vahl dengan nilai LC_{50} 52,48 μ g/mL.

Vitex pubescens Vahl dikenal dengan dengan nama lokal “Laban”. Laban telah digunakan dalam pengobatan tradisional untuk pengobatan berbagai penyakit. Daun dan kulit batang digunakan untuk mengobati sakit pinggang, luka, gangguan pencernaan, demam, sengatan kalajengking, meningkatkan nafsu makan, disentri, antiinflamasi, kanker, rhinitis, serta digunakan sebagai obat untuk penambah stamina (Heyne, 1987; Meena, *et al.*, 2011). Studi kimia mengenai tumbuhan Laban masih relatif sedikit dilakukan. Pada laporan sebelumnya telah diisolasi senyawa ecdisteroid (pinnasterone, 20-hydroxyecdysone, turkesterone), flavonoid (retusin, kaempferol trimetileter, luteolin, visciosida, apigenin), steroid (β -sitosterol) dan fenolik (asam 4-hidroksibenzoat asam 3,4-dihidroksibenzoat) dari daun dan kulit batang laban (Rudrapaul *et al.*, 2014; Athar, *et al.*, 2009; Ganapaty and Vidyadhar, 2005; Suksamrarn and Sommechai, 1993).

Berdasarkan studi pustaka dan kegiatan skrining yang telah dilakukan, kulit batang laban berpotensi sebagai sumber senyawa yang bersifat sitotoksik. Oleh karena itu dalam penelitian ini akan dilakukan isolasi dan penentuan struktur molekul metabolit sekunder dari kulit batang laban dan menguji aktivitas sitotoksiknya. Isolasi dan pemurnian senyawa dilakukan dengan metode ekstraksi dan kromatografi. Penentuan struktur molekul dilakukan dengan metode spektroskopi UV, IR, NMR 1D dan 2D, serta HRESI-MS. Kemampuan antikanker terhadap senyawa murni hasil isolasi dilakukan dengan uji sitotoksik terhadap sel Hela (kanker serviks) dengan metode *Microculture tetrazolium* (MTT) dan sel HL-60 (leukemia) dengan metode *Cell counting kit-8* (CCK-8) (Putri, 2013; Kakumu, *et al.*, 2014; Adfa, *et al.*, 2016).

2. Perumusan Masalah

Berdasarkan studi pustaka dan skrining aktivitas sitotoksik terhadap beberapa spesies *Vitex*, maka dirumuskan masalah dalam penelitian ini yaitu:

1. Senyawa metabolit sekunder apa yang terdapat pada kulit batang laban ?

2. Bagaimana struktur kimia senyawa metabolit sekunder hasil isolasi ?
3. Bagaimana aktivitas sitotoksik senyawa metabolit sekunder hasil isolasi terhadap sel kanker serviks (HeLa) ?
4. Bagaimana aktivitas sitotoksik senyawa metabolit sekunder hasil isolasi terhadap sel kanker leukemia (HL-60)?

3. Tujuan Penelitian

Tujuan yang hendak dicapai dalam penelitian ini adalah:

1. Mengisolasi senyawa metabolit sekunder yang terdapat pada kulit batang laban
2. Menentukan struktur kimia senyawa metabolit sekunder hasil isolasi
3. Menentukan aktivitas sitotoksik senyawa metabolit sekunder hasil isolasi terhadap sel kanker serviks (HeLa)
4. Menentukan aktivitas sitotoksik senyawa metabolit sekunder hasil isolasi terhadap sel kanker leukemia (HL-60)

4. Kegunaan Penelitian

Mengingat kandungan kimia dan aktivitas biologis dari tumbuhan laban ini belum banyak dipublikasikan maka diharapkan dengan selesainya penelitian ini berguna untuk:

1. Melengkapi informasi kandungan kimia dan aktivitas biologis dari genus *Vitex* pada umumnya dan spesies *V. pubescens* Vahl khususnya.
2. Memberikan sumbangan terhadap perkembangan ilmu kimia bahan alam dan meningkatkan nilai tambah tumbuhan *Vitex* sebagai sumber senyawa antikanker.
3. Senyawa sitotoksik yang diisolasi diharapkan menjadi *lead compound* untuk dikembangkan sebagai senyawa antikanker.