

BAB I

PENDAHULUAN

Glutation S-transferase (GST) merupakan sekelompok enzim yang memiliki peran utama sebagai katalis enzimatik pada detoksifikasi senyawa elektrofilik, yang sering bersifat sitotoksik, mutagenik, dan karsinogenik, melalui konjugasi dengan glutation (Josephy dkk, 1997; Mannervik dan Danielson, 1988). GST terdiri dari 6 kelas enzim sitosolik yaitu kelas alpha, mu, pi, theta, sigma dan zeta, dan 2 kelas GST yang terikat membran yaitu GST kelas kappa dari mitokondria dan GST mikrosomal (Morgenstern dan DePierre, 1983; Mannervik dkk, 1985; Meyer dan Thomas, 1995; Meyer dkk, 1991; Board dkk, 1997; Pemble dkk, 1996).

Pada penyakit kanker sering menunjukkan aktivitas GST berlebihan, sebagai contoh GST kelas pi sering dapat digunakan sebagai petunjuk adanya tumor. Pada tikus, enzim ini diekspresikan cukup tinggi pada preneoplastik nodul dan hepatoseluler karsinoma dibandingkan pada hati normal. Hal yang sama juga ditunjukkan pada tumor hepatic manusia (Van Bladeren dan Van Ommen, 1991). Dalam banyak kasus juga ditemukan peningkatan isoenzim kelas pi pada jaringan kanker payudara jauh lebih tinggi dibanding jaringan payudara normal pada pasien yang sama (Kelley dkk, 1994). Dilaporkan juga terjadinya ekspresi berlebih GST kelas pi pada kanker nasofaring (Jayasurya dkk, 2002). Pada tumor paru, dilaporkan juga terjadinya peningkatan berlebihan GST kelas mu (Black dan Wolf, 1991).

Dengan peningkatan berlebihan aktivitas enzim GST kelas tertentu tersebut, maka terapi sel kanker dengan obat-obat sitostatik umumnya akan mengalami resistensi karena sebagian besar obat sitostatik justru dimetabolisme melalui konjugasi glutation (GSH) yang dikatalisis oleh GST. Detoksifikasi beberapa obat antikanker seperti 1,3-*bis*-(2-kloroetil)-1-nitrosourea (BCNU), klorambusil, siklofosfamid, melpalan, dan tiotepa yang mengalami konjugasi dengan glutation juga dikatalisis oleh GST (Hayes dan Pulford, 1995). Sebagai akibatnya terjadilah penurunan efektivitas obat sitostatik tersebut. Namun apabila

obat sitostatik tersebut diberikan bersama-sama obat lain yang bersifat sebagai inhibitor GST, maka efektivitas obat sitostatik tersebut akan meningkat. Sebagai contoh adalah indometasin, obat antiinflamasi yang juga bersifat sebagai inhibitor GST, yang dikombinasi dengan klorambusil, maka akan terjadi peningkatan efektivitas klorambusil pada terapi jenis kanker tertentu (Hayes dan Pulford, 1995).

Senyawa-senyawa fenol dalam tanaman (asam elegat, asam kafeat, asam ferulat, asam klorogenat) dilaporkan sebagai inhibitor *in vitro* terhadap enzim GST dengan substrat 1-kloro-2,4-dinitrobenzen (CDNB) (Das dkk, 1984). Senyawa flavonoid, yang juga merupakan senyawa fenol (fisetin, myricetin, kaempferol, quercetin, baicalein, quercitrin, chrysin, baicalin, morin, rutin, apigenin) dilaporkan juga dapat menghambat secara *in vitro* aktivitas enzim GST dengan substrat CDNB (Iio dkk, 1993).

Dewandaru (*Eugenia uniflora* L.) adalah tanaman yang hidup tersebar di pulau Jawa dan Sumatera (Hutapea, 1991). Dewandaru mengandung senyawa seperti sitronela, sineol, terpenin, sesquiterpen, vitamin C, saponin, flavonoid, tanin dan antosianin (Einbond, *et al.*, 2004). Penelitian terkait yang pernah dilakukan melaporkan bahwa ekstrak kloroform, etil asetat dan etanol daun Dewandaru mampu menghambat aktivitas GST ginjal tikus dengan substrat CDNB dimana nilai IC_{50} -nya berturut-turut untuk ekstrak kloroform, etil asetat dan etanol adalah 376,26; 228,96; dan 180,05 $\mu\text{g/ml}$ (Utami, 2007).

Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan untuk mengetahui apakah ekstrak daun dewandaru (*Eugenia uniflora* L.) mampu menghambat secara *in vitro* aktivitas GST paru tikus dengan substrat 1-kloro-2,4-dinitrobenzen (CDNB) yang merupakan substrat umum untuk mendemonstrasikan aktivitas GST pada berbagai jaringan biologis.