

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Dipterocarpaceae atau yang lebih dikenal dengan nama daerah “meranti, keruing, atau kamfer” merupakan salah satu famili tumbuhan yang relatif besar yang terdiri dari 16 genus dan 600 spesies (Cronquist, 1981). Keberadaan tumbuhan ini sangat melimpah di wilayah Indonesia tengah khususnya di pulau Kalimantan dan Sumatera dan penyebarannya meliputi Indonesia bagian barat, Malaysia, Brunei dan Filipina, serta ke arah timur hingga Irian Jaya dan Papua Niugini (Newman, 1999). Tiga genus utama dari famili ini adalah *Shorea* (“meranti”, 150 spesies), *Hopea* (“merawan” atau “tengkawang” atau “damar mata kucing”, 100 spesies) dan *Dipterocarpus* (“keruing”, 75 spesies) (Newman, 1999; Soerianegara, 1994).

Dipterocarpaceae merupakan tumbuhan pohon penghasil kayu yang sangat unggul kualitasnya, karena memiliki batang lurus, berpenampang bundar, hanya sedikit sekali yang bercabang, memiliki kayu yang berat, keras, berserat kasar, dan kuat dengan diameter melintang diatas 50 cm, sehingga sangat baik untuk bahan bangunan dan industri kayu lapis (Sukhla, 1990). Kayu meranti dan keruing misalnya, adalah jenis kayu bangunan yang berkualitas tinggi karena tahan rayap atau serangga lainnya. Disamping itu, tumbuhan Dipterocarpaceae juga penghasil resin atau damar yang tinggi, yang digunakan untuk *varnish* atau cat. Sementara itu, biji tengkawang yang dihasilkan dari tumbuhan *Shorea* dan *Isoptera*, dapat digunakan untuk berbagai keperluan seperti bahan industri makanan, sabun, obat-obatan seperti obat sariawan dan kosmetika. Oleh karena itu, tumbuhan ini merupakan sumber devisa negara yang sangat potensial untuk komoditi ekspor (Heyne, 1987).

Berdasarkan penelusuran literatur, kandungan metabolit sekunder dari tumbuhan famili Dipterocarpaceae sangat beraneka ragam, yang meliputi golongan fenol, seperti oligostilbenoid (oligomer resveratrol), flavonoid, fenilpropanoid, dan turunan asam fenolat, serta golongan non-fenol, yaitu triterpenoid (Hegnauer, 1966; Sotheeswaran, 1993; Hakim, 2002). Oligomer

resveratrol merupakan kelompok senyawa yang paling banyak ditemukan, yang dapat digolongkan mulai dari dimer, trimer, tetramer, heksamer, heptamer dan oktamer resveratrol, selain diperoleh juga beberapa turunan monomernya (Hakim, 2002; Zgoda-Pols, 2002; Ito, 2003-a; 2003-b).

Senyawa-senyawa oligomer resveratrol yang diperoleh dari hasil isolasi tumbuhan famili Dipterocarpaceae mempunyai aktivitas biologi yang sangat menarik, seperti anti-HIV (Dai, 1998), antibakteri (Sultanbawa, 1987; Geewananda, 1986; Zgoda-Pols, 2002), antifungal (Pryce, 1977; Bokel, 1988), antioksidan (Tanaka, 2000-b), antiinflamasi (Kitanaka, 1990; Huang, 2001), sitotoksik (Dai, 1998; Ito, 2001-b) dan hepatoprotektif (Oshima, 1993). Selain itu, beberapa senyawa oligomer resveratrol juga dilaporkan dapat menghambat enzim 5 α -reduktase (Hirano, 2001) dan enzim asetilkolinesterase (Sung, 2002). Kajian senyawa-senyawa oligomer resveratrol menjadi intensif dan menarik, diawali oleh kajian atau penelitian terhadap obat-obatan tradisional Asia (*Ko-jo-kon*) oleh Nonomura (1963), yang melaporkan aktivitas anti-inflamasi dari ekstrak tumbuhan famili Dipterocarpaceae. Savouret dan Quesne (2001) dalam *Resveratrol and cancer : a review*, juga melaporkan bahwa senyawa-senyawa oligomer resveratrol mempunyai aktivitas kemopreventif yang menarik dan efek samping yang lebih rendah dibanding obat-obat antitumor yang lain. Sedangkan dari beberapa laporan penelitian, senyawa-senyawa oligomer resveratrol dipandang sebagai salah satu senyawa penting dalam pengembangan obat (Ito, 2001-a). Walaupun demikian, penelitian mengenai aktivitas sitotoksik dari senyawa-senyawa oligomer resveratrol terhadap sel murin leukemia P-388 masih terbatas.

Genus *Dipterocarpus* yang merupakan genus terbesar ketiga dalam famili Dipterocarpaceae, ternyata belum banyak dikaji aspek kandungan metabolit sekundernya khususnya dari golongan senyawa fenolik. Berdasarkan kajian literatur dari 75 spesies yang ada di dunia, 38 spesies diantaranya ada di Indonesia dan ternyata baru 5 (lima) spesies dari genus ini yang telah diteliti kandungan senyawa fenoliknya, yaitu *D. grandiflorus* (Ito, 2004), *D. retusus* (Muhtadi, 2006-a), *D. hasseltii* (Muhtadi, 2006-b), *D. intricatus* (Muhtadi, 2006-c) dan *D.*

elongatus (Muhtadi, 2007), sedangkan 10 (sepuluh) spesies lainnya dilaporkan kandungan terpenoidnya.

Berdasarkan kajian literatur, senyawa-senyawa hasil isolasi dari famili tumbuhan Dipterocarpaceae sebagian memiliki sifat sitotoksik terhadap beberapa sel uji kanker yang kuat (tinggi); diantaranya vatikanol C dan α -viniferin (Ito, 2001-a), hopeafenol (Muhtadi, 2007), diptoindonesin G (Sahidin, 2006).

Hasil pengkajian efek sitotoksik terhadap sel murin leukemia P388 dari senyawa-senyawa murni hasil isolasi dalam ekstrak metanol kulit batang Keruing Pungguh (*D. confertus* Sloot), diperoleh hasil bahwa senyawa KP-1 dan KP-2 sangat aktif dengan nilai IC₅₀, masing-masing 5,1 dan 2,25 μ g/mL. Kedua senyawa tersebut, merupakan bagian (komponen) utama dari ekstrak metanol kulit batang Keruing Pungguh. Hasil penelitian pada tahun pertama ini, memberikan petunjuk adanya peluang untuk mempelajari lebih lanjut tentang seberapa besar efek toksik (samping) yang ditimbulkan dalam penggunaan dari ekstrak, fraksi atau senyawa-senyawa murni aktif dari ekstrak kulit batang Keruing Pungguh. Hasil keseluruhan penelitian ini, akan memberikan landasan ilmiah yang rasional tentang efek farmakologis dan toksisitasnya dari ekstrak kulit batang Keruing Pungguh (*D. confertus* Sloot).

I.2. Tujuan Penelitian

Penelitian pada tahun kedua ini, dilakukan dengan tujuan untuk :

1. Mengkarakterisasi struktur kimia senyawa-senyawa murni, khususnya senyawa hasil isolasi yang sangat aktif (KP-1 dan KP-2) terhadap sel murin leukemia P-388 dari ekstrak metanol kulit batang Keruing Pungguh (*D. confertus* Sloot).
2. Mendapatkan informasi ilmiah tentang pemanfaatan ekstrak, fraksi dan senyawa-senyawa murni aktif dari ekstrak metanol kulit batang Keruing Pungguh (*D. confertus* Sloot) sebagai agen fitoterapi antikanker, berdasarkan pengujian efek toksisitas secara *in vitro* dan toksisitas akut secara *in vivo*.

I.3. Keutamaan Penelitian

Genus *Dipterocarpus* yang merupakan genus terbesar ketiga dalam famili Dipterocarpaceae, berdasarkan penelusuran literatur ternyata masih sangat terbatas kajian kandungan senyawa fenolik dibandingkan dengan dua genus utama lainnya, yaitu *Shorea* dari 150 spesies yang dilaporkan telah dikaji lebih dari 20 spesies, *Hopea* dari 100 spesies yang dilaporkan telah dikaji lebih dari 10 spesies. Kajian fitokimia dari genus *Dipterocarpus* dan pemanfaatan metabolit sekundernya masih sangat terbatas. Dilaporkan baru 5 (lima) spesies dari 75 spesies yang ada di dunia yang telah dikaji kandungan senyawanya. Berdasarkan kajian tersebut diperoleh informasi bahwa dari 5 (lima) spesies yang telah diteliti dari genus *Dipterocarpus* telah diperoleh 4 (empat) senyawa tetramer baru dengan kerangka dasar karbon yang baru, yaitu grandifenol A dan grandifenol B (Ito, 2004), (+)-diptoindonesin E (Muhtadi, 2006) dan (+)-stenofilol C (Muhtadi, 2007) yang belum pernah diisolasi dari famili Dipterocarpaceae. Oleh karenanya, kajian fitokimia dari genus ini sangat bermakna implikasinya dalam melengkapi kajian fitokimia dari genus *Dipterocarpus* dan adanya peluang untuk mendapatkan senyawa-senyawa tetramer resveratrol yang baru.

Senyawa-senyawa fenolik dan oligomer resveratrol, yang merupakan bahan kimia utama dalam tumbuhan famili Dipterocarpaceae, tidak hanya menarik dari segi ilmu kimia, tetapi juga dari aktivitas biologinya. Berdasarkan data yang telah dilaporkan, bahwa sejumlah senyawa oligomer resveratrol memperlihatkan aktivitas antibakteri, antifungal, antioksidan, anti-inflamasi, hepatoprotektif, sitotoksik, penghambat 5α -reduktase dan asetilkolinesterase. Kajian sifat sitotoksik dari sejumlah senyawa oligomer resveratrol terhadap beberapa sel uji kanker, diketahui bahwa (-)-vaticanol C, suatu tetramer resveratrol memiliki sifat sitotoksik yang tinggi melalui mekanisme mempercepat apoptosis (Ito, 2003). Walaupun demikian, penelitian mengenai aktivitas sitotoksik dari senyawa-senyawa oligomer resveratrol terhadap sel murin leukemia P-388 masih terbatas. Oleh karena itu, data sifat sitotoksik yang lebih lengkap dari senyawa-senyawa oligomer resveratrol akan sangat bermakna dalam mengungkapkan hubungan struktur dengan aktivitas sitotoksik terhadap sel murin

leukemia P-388, sehingga dapat disarankan senyawa-senyawa oligomer resveratrol yang potensial untuk pencarian obat antikanker dari bahan alam.

Hasil kajian farmakologi pada tahun pertama, terhadap senyawa-senyawa murni hasil isolasi dari ekstrak metanol kulit batang Keruing Pungguh (*D. confertus* Sloot) menunjukkan bahwa senyawa KP-1 dan KP-2 memiliki efek sitotoksik terhadap sel murin leukemia P388 sangat kuat, dengan nilai IC_{50} masing-masing 5,1 dan 2,25 $\mu\text{g/mL}$. Sedangkan senyawa-senyawa hasil isolasi yang lain, tidak aktif terhadap sel murin leukemia P388. Hasil pemisahan senyawa KP-1 dan KP-2 dengan metode kromatografi, diperoleh hasil bahwa senyawa KP-1 dan KP-2 merupakan komponen utama dari ekstrak metanol kulit batang Keruing Pungguh, masing-masing diperoleh 330 mg dan 113 mg dari berat ekstrak awal sebesar 25 gram. Oleh karena itu, penelitian lebih lanjut untuk mengetahui seberapa besar efek toksisitasnya secara *in vitro* dan *in vivo* sangat penting untuk dilakukan, agar diperoleh landasan ilmiah yang rasional dan kuat tentang pemanfaatan senyawa-senyawa tersebut dalam pengobatan antikanker di masyarakat.