

# 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 *et al.*, 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 *et al.*, 1999; Soerianegara dan Lemmens, 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 *et al.*, 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 *and* Pasuphaty, 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 *et al.*, 2002; Ito *et al.*, 2003). Pentamer resveratrol belum pernah ditemukan dari famili Dipterocarpaceae, dan hanya diisolasi dari famili Vitaceae. Berdasarkan kajian literatur diketahui pula dimer, trimer dan tetramer resveratrol pada famili Dipterocarpaceae lebih banyak ditemukan pada *Shorea* dan *Hopea*, sedangkan tetramer, heksamer dan heptamer resveratrol lebih banyak ditemukan pada *Vatica* (Ito *et al.*, 2001-a).

Senyawa-senyawa oligomer resveratrol yang diperoleh dari hasil isolasi tumbuhan famili Dipterocarpaceae mempunyai aktivitas biologi yang sangat menarik, seperti anti-HIV (Dai *et al.*, 1998), antibakteri (Sultanbawa *et al.*, 1987; Geewananda *et al.*, 1986; Zgoda-Pols *et al.*, 2002), antifungal (Pryce and Langcake, 1977; Bokel *et al.*, 1988), antioksidan (Tanaka *et al.*, 2000-b), antiinflamasi (Kitanaka *et al.*, 1990; Huang, 2001), sitotoksik (Dai *et al.*, 1998; Ito *et al.*, 2001-b) dan hepatoprotektif (Oshima *et al.*, 1993). Selain itu, beberapa senyawa oligomer resveratrol juga dilaporkan dapat menghambat enzim  $5\alpha$ -reduktase (Hirano *et al.*, 2001) dan enzim asetilkolinesterase (Sung *et al.*, 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 *et al.* (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 *et al.*, 2001-a). Walaupun demikian, penelitian mengenai aktivitas sitotoksik untuk pencarian senyawa antikanker yang potensial dari senyawa-senyawa oligomer resveratrol 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 metabolit sekundernya. Satu spesies, *D. grandiflorus* diteliti oleh Ito *et al.* (2004) diperoleh empat belas senyawa fenolik, dua diantaranya adalah senyawa baru yaitu grandifenol A dan B. Empat spesies yang lain, *D. retusus* Blume, *D. hasseltii* Blume, *D. intricatus* Dyer dan *D. elongatus* Korth telah dikerjakan oleh peneliti dalam kurun waktu 3 (tiga) tahun terakhir.

Kandungan metabolit sekunder turunan fenol yang telah dilaporkan dari 5 (lima) spesies *Dipterocarpus* yang telah diteliti, meliputi senyawa-senyawa oligoresveratrol (kandungan utama), senyawa turunan kumarin, senyawa turunan asam fenolat dan senyawa turunan flavan-3-ol. Enambelas senyawa oligoresveratrol yang telah diisolasi termasuk empat senyawa tetramer resveratrol baru, yaitu grandifenol A dan B (Ito *et al.*, 2004), (+)-diptoindonesin E (Muhtadi dkk., 2006-d) dan (+)-stenofillol C (Muhtadi, 2007). Sedangkan tiga senyawa fenolik dari golongan lainnya, yaitu skopoletin, bergenin dan 4'-*O*-metilgalokatecin (Muhtadi, 2007). Berdasarkan kajian literatur, diperoleh pula informasi bahwa oligomer resveratrol yang telah diisolasi dari *Dipterocarpus* memiliki unit resveratrol dimer, trimer dan tetramer resveratrol. Akan tetapi, keberadaan bergenin sebagai komponen utama dalam beberapa spesies *Dipterocarpus*, serta diperolehnya skopoletin dan 4'-*O*-metilgalokatecin menunjukkan keunggulan genus ini dalam memproduksi metabolit sekunder yang lebih beragam, dibandingkan genus lainnya dalam famili Dipterocarpaceae.

Fakta fitokimia ini memperkuat informasi ilmiah sebelumnya, bahwa tumbuhan famili Dipterocarpaceae, memiliki kandungan utama senyawa-senyawa oligomer resveratrol yang memiliki efek farmakologis yang potensial dan menarik. Senyawa (-)-vatikanol C yang diisolasi dari dua spesies *Dipterocarpus*, yakni dari *D. intricatus* dan *D. grandiflorus* telah dilaporkan memiliki aktivitas antikanker yang tinggi terhadap sepuluh sel panel kanker yang diujikan, sehingga telah dipromosikan sebagai obat antikanker oleh Ito *et al.* (2001). Adanya kecenderungan diperolehnya senyawa-senyawa tetramer resveratrol yang baru dari genus *Dipterocarpus*, memberikan peluang diperolehnya bahan obat alam yang baru dan berpotensi dalam aktivitasnya sebagai antikanker.

## I.2. Tujuan Khusus

Penelitian ini dilakukan dengan tujuan untuk :

1. Memisahkan dan mengkarakterisasi senyawa-senyawa murni, khususnya senyawa fenolik dalam ekstrak kulit batang Keruing Pungguh (*Dipterocarpus confertus* Sloot) dan sifat sitotoksiknya terhadap sel murin leukemia P-388 secara *in vitro* (nilai IC<sub>50</sub>). Kegiatan ini menjadi tujuan penelitian pada tahun pertama.
2. Pada tahun kedua, tujuan penelitiannya adalah diperolehnya data aktivitas sitotoksik terhadap beberapa sel uji kanker dari fraksi dan senyawa-senyawa fenolik hasil isolasi serta efek toksisitasnya sehingga dapat diketahui dapat atau tidak dimanfaatkan lebih lanjut menjadi obat herbal terstandar.

## I.3. Keutamaan Penelitian

Genus *Dipterocarpus* yang merupakan genus terbesar ketiga dalam famili Dipterocarpaceae, berdasarkan kajian literatur memiliki kandungan metabolit sekunder dari golongan fenolik yang menarik dan potensial dalam pencarian dan pengembangan bahan obat alam. Peneliti dalam kurun waktu tiga tahun terakhir telah mengerjakan empat spesies *Dipterocarpus*, yaitu *D. retusus*, *D. hasseltii*, *D. intricatus* dan *D. elongatus*, dan telah berhasil diisolasi 31 senyawa, yang meliputi duabelas senyawa fenolik, dua diantaranya adalah senyawa baru, (+)-diptoindonesin E (Muhtadi, 2006-d) dan (+)-stenofillol C (Muhtadi, 2007), serta dua senyawa triterpenoid, yaitu 3-fridelanon dan asam 3 $\beta$ -asetil-olean-12-ena-28-oat (Muhtadi, 2007). Sedangkan satu spesies yang lain, yaitu *D. grandiflorus* diteliti oleh Ito *et al.* (2004) diperoleh 14 senyawa fenolik, dua diantaranya adalah senyawa baru yaitu grandifenol A dan B.

Berdasarkan kajian fitokimia 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, memiliki kerangka karbon tetrahidrofuran (Ito *et al.*, 2004), (+)-diptoindonesin E memiliki kerangka dasar karon C-15 makrosiklik (Muhtadi dkk., 2006-d) dan (+)-stenofilol C memiliki kerangka dasar bisiklik yang simetri (Muhtadi, 2007) yang belum pernah diisolasi dari famili Dipterocarpaceae. Tambahan lagi, telah dilaporkan

keberadaan (-)-vaticanol C dari dua spesies *Dipterocarpus*, yaitu *D. grandiflorus* (Ito *et al.*, 2004) dan *D. intricatus* (Muhtadi, 2007) memunculkan hipotesis baru bahwa genus *Dipterocarpus*, kaya dengan kandungan tetramer resveratrol yang lebih beragam dan berpotensi memiliki efek farmakologis yang menarik. Oleh karenanya, kajian fitokimia dari genus ini sangat bermakna implikasinya dalam melengkapi kajian fitokimia dari genus *Dipterocarpus* dan menguji kebenaran hipotesis tersebut serta mengungkapkan adanya peluang untuk mendapatkan senyawa-senyawa tetramer resveratrol baru yang potensial dalam pencarian dan pengembangan bahan obat alam.

Senyawa-senyawa 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 anti-HIV (Dai *et al.*, 1998), antibakteri (Sultanbawa *et al.*, 1987; Geewananda *et al.*, 1986; Zgoda-Pols *et al.*, 2002), antifungal (Pryce and Langcake, 1977; Bokel *et al.*, 1988), antioksidan (Tanaka *et al.*, 2000-b), antiinflamasi (Kitanaka *et al.*, 1990; Huang, 2001), sitotoksik (Dai *et al.*, 1998; Ito *et al.*, 2001-b) dan hepatoprotektif (Oshima *et al.*, 1993). Selain itu, beberapa senyawa oligomer resveratrol juga dilaporkan dapat menghambat enzim  $5\alpha$ -reduktase (Hirano *et al.*, 2001) dan enzim asetilkolinesterase (Sung *et al.*, 2002).

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 *et al.*, 2003). Walaupun demikian, penelitian mengenai aktivitas sitotoksik dari senyawa-senyawa oligomer resveratrol, khususnya yang berasal dari genus *Dipterocarpus* terhadap sel murin leukemia P-388 dan sel uji kanker masih terbatas. Oleh karena itu, data sifat sitotoksik yang lebih lengkap dari senyawa-senyawa oligomer resveratrol akan sangat bermakna dalam mengungkapkan kajian efek farmakologis dan toksisitas, sehingga dapat disarankan senyawa-senyawa oligomer resveratrol yang potensial untuk pencarian dan pengembangan obat antikanker dari bahan alam.