

**STUDI INTERAKSI SENYAWA (+)-2,2'-EPISITOSKIRIN A DAN
(+)-1,1'-BISLUNATIN DENGAN DNA**

Skripsi Sarjana Kimia

Oleh :

DINI FRISNA PUTRI

06 132 062



**JURUSAN KIMIA
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS ANDALAS
PADANG
2010**

ABSTRAK

STUDI INTERAKSI SENYAWA (+)-2,2'-EPISITOSKIRIN A DAN (+)-1,1'-BISLUNATIN DENGAN DNA

Oleh:

Dini Frisna Putri

Sarjana Sain (S.Si) dalam bidang Kimia FMIPA Universitas Andalas
Dibimbing oleh Dr. Djaswir Darwis dan Dr. Andria Augusta.

Kanker merupakan penyakit berbahaya kedua didunia setelah penyakit kardiovaskuler dan pengobatan berbasis produk alami saat ini sudah banyak dikembangkan, salah satunya berasal dari jamur endofit. Jamur endofit *Diaporthe sp.* GNBP-10 (gambir nasi batang payakumbuh) dikultur pada medium PDA (*potato dextrose agar*) dan diinkubasi selama 1 bulan kemudian diekstrak dengan etil asetat. Fraksi etil asetat dipisahkan dengan menggunakan sephadex LH-20 kemudian dielusi dengan metanol, menghasilkan 16 fraksi yaitu F1-F16. Identifikasi lebih lanjut dilakukan terhadap F6 dan F13 dengan menggunakan kromatografi lapis tipis (KLT), diperoleh nilai Rf 0,74 dan 0,4 yang identik dengan senyawa (+)-2,2'-episitokirin A dan (+)-1,1'-bislunatin standard. Untuk melihat interaksi (+)-2,2'-episitokirin A dan (+)-1,1'-bislunatin dengan DNA (*deoxiribose nucleic acid*) maka dilakukan analisis dengan UV Vis spectrophotometer dan ¹H-NMR. Hasil Pengukuran UV Vis spectrophotometer menunjukkan terjadinya penurunan intensitas puncak pada panjang gelombang 275, 340 dan 410 nm untuk senyawa (+)-2,2'-episitokirin A dan 300, 345, dan 490 nm untuk senyawa (+)-1,1'-bislunatin. Hasil pengukuran ¹H-NMR dari senyawa (+)-2,2'-episitokirin A menunjukkan terjadi penurunan intensitas puncak proton pada posisi 1,1', 3,3' dan 7,7' dan kehilangan puncak proton pada posisi 2,2', 6,6' dan 8,8', hal ini terjadi seiring dengan penambahan variasi konsentrasi DNA. Penurunan intensitas puncak dari kedua pengukuran tersebut menandakan terjadinya interaksi antara senyawa (+)-2,2'-episitokirin A dan (+)-1,1'-bislunatin dengan DNA.

I. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker merupakan penyebab kematian terbesar kedua didunia setelah penyakit kardiovaskuler karena kanker merupakan penyakit sel dengan ciri gangguan atau kegagalan mekanisme pengatur multiplikasi dan fungsi homeostasis pada organisme multiseluler¹.

Salah satu mekanisme kerja senyawa antikanker adalah efek sitotoksik. Secara garis besar efek sitotoksik terhadap sel kanker ada 2 yaitu apoptosis dan nekrosis. Apoptosis merupakan suatu proses kematian sel secara terprogram tanpa merusak sel, Sedangkan nekrosis merupakan kematian sel yang ditandai dengan terjadinya lesi atau luka pada sel. Banyak jalur untuk memicu terjadinya apoptosis salah satunya dengan interkalasi *deoxyribose nucleic acid* (DNA). Interkalasi DNA merupakan proses interaksi senyawa obat dengan DNA yang ditandai dengan perubahan karakter DNA sehingga mengganggu proses replikasi DNA.

Pada saat ini, pengembangan obat-obat anti kanker yang berasal dari bahan alami sudah digalakkan mengingat sumber bahan obat-obatan tersebut banyak tersebar di Indonesia. Senyawa (+)-2,2'-episitokirin A dan (+)-1,1'-bislunatin diyakini memiliki aktivitas antikanker karena secara bersamaan telah dilakukan uji sitotoksik terhadap empat sel kanker lestari dan hasilnya menunjukkan efek antiproliferasi yang kuat. Kedua senyawa ini merupakan hasil metabolit sekunder dari jamur endofit jenis *Diaporthe* sp. gambir nasi batang payakumbuh (GNBP-10) yang diisolasi dari tanaman gambir *Uncaria gambier roxb*².

Salah satu obat kanker komersial saat ini adalah doxorubicin¹. Doxorubicin termasuk antibiotik golongan antrasiklin yang bersifat sitotoksik. Mekanisme kerjanya secara umum berinteraksi dengan berinterkalasi (menyisip) dalam DNA dan menghambat biosintesis makromolekul. Kondisi ini lebih lanjut akan menghambat kerja topoisomerase II yang berfungsi menguraikan pilin DNA untuk persiapan proses transkripsi. Doxorubicin membuat kompleks topoisomerase II tetap stabil,

meski telah menguraikan pilinan ganda DNA. Hal ini membuat proses replikasi terhenti dengan sulit mengurainya pilinan ganda DNA¹.

Diduga senyawa (+)-2,2'-episitokirin A dan (+)-1,1'-bislunatin juga memiliki mekanisme kerja yang mirip dengan doxorubicin, untuk itu perlu diuji dan dipelajari interaksi kedua senyawa ini dengan DNA.

1.2 Rumusan Masalah

Sampai saat ini, pengobatan kanker yang efektif dan efisien belum ditemukan. Kemoterapi merupakan salah satu pengobatan utama untuk kanker dimana pemakaian kemoterapi menunjang hasil yang bagus, tetapi toksisitas dan efek sampingnya sangat besar³.

Pengobatan berbasis produk alami saat ini telah banyak dikembangkan dan jamur endofit merupakan salah satu bahan alami yang dapat menghasilkan metabolit sekunder yang dapat digunakan untuk pengobatan. Senyawa (+)-2,2'-episitokirin A dan (+)-1,1'-bislunatin adalah senyawa golongan bisantrakuion yang merupakan metabolit utama dari jamur endofit yang diisolasi dari tanaman gambir *Uncaria gambier roxb*².

Senyawa (+)-2,2'-episitokirin A dan (+)-1,1'-bislunatin pada penelitian sebelumnya telah diuji sebagai antibiotik terhadap jamur⁴. Selain sebagai antibiotik (+)-2,2'-episitokirin A dan (+)-1,1'-bislunatin juga memperlihatkan efek sitotoksik terhadap beberapa jenis sel kanker lestari. Untuk itu perlu dilakukan uji lebih lanjut terhadap kedua senyawa ini sebagai antikanker.

Secara garis besar, efek sitotoksik pada sel kanker lestari dapat dikelompokkan kedalam dua golongan, yaitu melalui proses apoptosis dan nekrosis⁵. Proses apoptosis dalam sel, salah satunya dapat dipicu oleh terjadinya interaksi suatu bahan obat dengan DNA, yang umum diistilahkan dengan interkalasi DNA⁶. Oleh karena itu, untuk mengetahui mekanisme penghambatan pertumbuhan sel kanker perlu dilakukan uji lebih lanjut terhadap senyawa (+)-2,2'-episitokirin A dan (+)-1,1'-bislunatin untuk berinteraksi dengan DNA.

V. KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Dari hasil yang diperoleh maka, dapat disimpulkan :

1. Hasil pengukuran UV Vis spectrophotometer, terjadi penurunan puncak pada panjang gelombang 275, 340, dan 410 nm untuk senyawa (+)-2,2'-episitokirin A dan 300, 345, dan 490 nm untuk senyawa (+)-1,1'-bislunatin
2. Hasil pengukuran $^1\text{H-NMR}$ dari senyawa (+)-2,2'-episitokirin A menunjukkan terjadi penurunan intensitas puncak proton pada posisi 1,1', 3,3' dan 7,7' dan kehilangan puncak proton pada posisi 2,2', 6,6' dan 8,8'

Dari kedua pengukuran terjadi interaksi antara senyawa (+)-2,2'-episitokirin A dan (+)-1,1'-bislunatin dengan DNA sehingga dapat dikatakan sebagai agent interkalasi DNA.

5.2 Saran

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui ikatan senyawa (+)-2,2'-episitokirin A dan (+)-1,1'-bislunatin dengan basa-basa pada DNA (A-T atau G-C) untuk memperkuat bukti kedua senyawa tersebut sebagai agent interkalasi DNA dan juga perlu dilakukan pengukuran $^1\text{H-NMR}$ terhadap senyawa (+)-1,1'-bislunatin.

DAFTAR PUSTAKA

1. Ganiswarna, Sulistia G. *Farmakologi dan Terapi*, edisi 4. Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Jakarta. (1995).
2. Ilyas, M., A. Kanti., Y. Jamal., Hertina., and A. Augusta. Biodiversity of endophytic fungi associated with *Uncaria gambier* roxb. (rubiaceae) from west Sumatra. *Biodiversitas* : 23-28. (2008).
3. Sugiyanto, B. Sudarto, E. Meiyanto, A. E. Nugroho, dan U. A. Jenie. *Aktivitas antikarsinogenik senyawa yang berasal dari tumbuhan. Majalah Farmasi Indonesia* 14: 206-225. (2003).
4. Astuti, dewi. *Aktivitas Antibiotik (+)-2,2'-Episitoskirin A dari Jamur Endofit Diaporthe sp. GNBP 10 yang diisolasi dari Tumbuhan Gambir (Uncaria gambier Roxb : Rubiaceae)*. Skripsi sarjana kimia. Universitas Andalas (2009).
5. Meiyanto, E., R. I. Jenie, F. Rahmi, dan E. P. Septisetyani. *Aktivitas antikanker minyak buah terhadap sel kanker plasma darah, sel kanker payudara, dan sel kanker leher rahim*. Laporan penelitian Kerjasama UGM dengan Bernard T. Wahyu Wiryanta. (2003).
6. Nakamoto, Kazuo, Tsuboi Masamichi, Strahan Gary D. *Drug-DNA Interaction Structures and Spectra*. John Wiley & Sons. Canada. (2008).
7. Gao-fei QI., Zheng-yin YANG., Dong-dong QIN., Bao-dui WANG, and Tian-rong LI. *DNA-Binding Properties Studies and Spectra of a Novel Cu(II) Complex with a New Coumarin Derivative*. College of Chemistry and Engineering and State key of Applied Organik Chemistry, Lanzhou University: Lanzou. China. (2008).
8. Bible, Keith C., Roy H. Bible, Jr., Timothy J. Kottke., Phyllis A. Svingen, Kun Xu, Yuan-Ping Pang., Elisabeth Hajdu., and Scott H. Kaufmann. *Flavopiridol Binds to Duplex DNA*. *Int. J. Oncol.* 1143-1168. (2000).
9. Agusta, Andria. *Biologi dan Kimia Jamur Endofit*. Penerbit ITB. Bandung. (2009).
10. M Regina, Geris dos Santos dan Filho ER. Structures of Meroterpenes Produced by *Penicillium* sp, an Endophytic Fungus Found Associated with *Melia azedarach*. *J.Braz.Chem.Soc.* 14(5) : 722-727 (2003)
11. Agusta A dan Jamal Y. *Produksi Metabolit Utama (-)-Citrinin, pada Kultur Jamur Endofit Penicillium sp dari Tanaman Teh*. *Biota*.13(3) : 164-168. (2008).