

# FARMAKOLOGNOSI DAN FITOKIMIA

## DASAR PENGOBATAN HERBAL

Buku ini berusaha menjembatani pengetahuan tradisional tentang tumbuhan obat dengan pendekatan ilmiah modern. Dirancang untuk mahasiswa farmasi, peneliti, praktisi kesehatan, dan industri obat herbal, buku ini menyajikan pembahasan mendalam tentang dasar-dasar farmakognosi dan fitokimia dalam pengembangan obat berbasis tumbuhan.

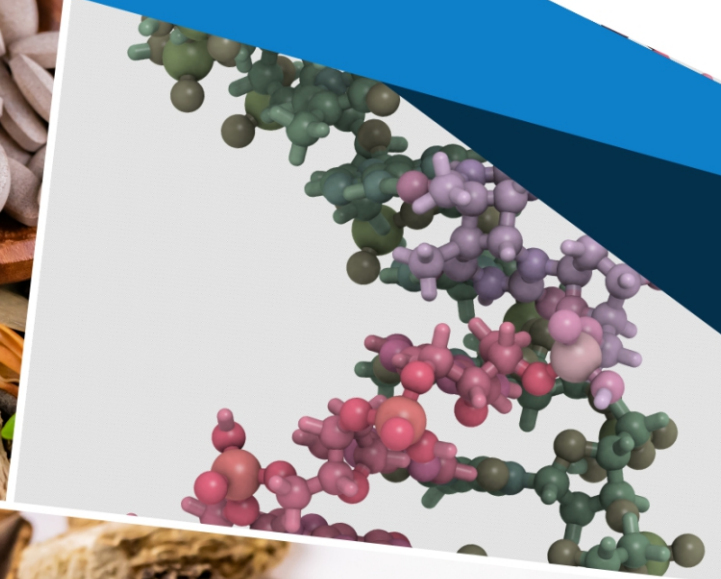
Disusun oleh tim ahli yang berpengalaman di bidang farmakognosi dan fitokimia, buku ini mengulas secara sistematis mulai dari konsep dasar hingga aplikasi klinis terkini. Pembaca akan dipandu memahami proses ekstraksi dan isolasi senyawa aktif, karakterisasi metabolit sekunder, hingga pengembangan obat herbal terstandar untuk berbagai kondisi kesehatan.

Keunggulan buku ini terletak pada integrasinya yang sempurna antara aspek teoritis dan praktis. Setiap bab dilengkapi dengan ilustrasi struktur kimia, protokol laboratorium, dan studi kasus yang membantu pembaca memahami aplikasi nyata konsep-konsep yang dibahas. Pembahasan tentang standarisasi dan kontrol kualitas memberikan panduan penting bagi pengembangan obat herbal yang aman dan efektif.

Fitur Unggulan:

- \* Pembahasan komprehensif tentang metabolit sekunder dan aktivitas farmakologisnya
- \* Protokol ekstraksi dan isolasi yang tervalidasi
- \* Ilustrasi struktur kimia dan mekanisme aksi
- \* Panduan standarisasi dan kontrol kualitas
- \* Aplikasi klinis berbasis bukti
- \* Studi kasus pengembangan obat herbal
- \* Informasi terkini tentang regulasi obat herbal

Buku ini tidak hanya menjadi sumber pembelajaran yang berharga bagi mahasiswa dan peneliti, tetapi juga menjadi referensi penting bagi industri farmasi dalam pengembangan obat herbal yang berkualitas. Dengan pemahaman yang mendalam tentang farmakognosi dan fitokimia, para pembaca akan lebih siap berkontribusi dalam pengembangan pengobatan herbal yang aman, efektif, dan terstandar.



FARMAKOLOGNOSI DAN FITOKIMIA: DASAR PENGOBATAN HERBAL

# FARMAKOLOGNOSI DAN FITOKIMIA

## DASAR PENGOBATAN HERBAL

Hamsidar Hasan | Wiwit Zuriati Uno | Yuri Pratiwi Utami | Syachriyani |  
Andi Armisman Edy Paturusi | Wahyudin | Muchammad Reza Ghozaly |  
Fajar Wahyu Pribadi | Firmansyah | Muhammad Aris | Rauza Sukma Rita



PT MAFY MEDIA LITERASI INDONESIA

Email : [penerbitmafy@gmail.com](mailto:penerbitmafy@gmail.com)

Website : [penerbitmafy.com](http://penerbitmafy.com)

FB : Penerbit Mafy



# **FARMAKOLOGI DAN FITOKIMIA: DASAR PENGobatan HERBAL**

### Sanksi Pelanggaran Pasal 113

#### Undang-Undang No. 28 Tahun 2014 Tentang Hak Cipta

- I. Setiap Orang yang dengan tanpa hak melakukan pelanggaran hak ekonomi sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf i untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 1 (satu) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp 100.000.000 (seratus juta rupiah).
- II. Setiap Orang yang dengan tanpa hak dan/atau tanpa izin Pencipta atau pemegang Hak Cipta melakukan pelanggaran hak ekonomi Pencipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf c, huruf d, huruf f, dan/atau huruf h untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 3 (tiga) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp 500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah).
- III. Setiap Orang yang dengan tanpa hak dan/atau tanpa izin Pencipta atau pemegang Hak Cipta melakukan pelanggaran hak ekonomi Pencipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf a, huruf b, huruf e, dan/atau huruf g untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 4 (empat) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp1.000.000.000,00 (satu miliar rupiah).
- IV. Setiap Orang yang memenuhi unsur sebagaimana dimaksud pada ayat (3) yang dilakukan dalam bentuk pembajakan, dipidana dengan pidana penjara paling lama 10 (sepuluh) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp 4.000.000.000,00 (empat miliar rupiah).

# FARMAKOLOGI DAN FITOKIMIA: DASAR PENGOBATAN HERBAL

Hamsidar Hasan | Wiwit Zuriati Uno | Yuri Pratiwi Utami |  
Syachriyani | Andi Armisman Edy Paturusi | Wahyudin |  
Muchammad Reza Ghozaly | Fajar Wahyu Pribadi | Firmansyah |  
Muhammad Aris | Rauza Sukma Rita



**FARMAKOGNOSI DAN FITOKIMIA:  
DASAR PENGOBATAN HERBAL**

Penulis:

**Hamsidar Hasan | Wiwit Zuriati Uno | Yuri Pratiwi Utami |  
Syachriyani | Andi Armisman Edy Paturusi | Wahyudin |  
Muchammad Reza Ghozaly | Fajar Wahyu Pribadi |  
Firmansyah | Muhammad Aris | Rauza Sukma Rita**

Tata Letak:

**Bhaskara B.B. Barung**

Desainer:

**Tim SMI-Kesehatan**

Sumber Gambar Cover:

**[www.freepik.com](http://www.freepik.com)**

Ukuran:

**vii, 211 hlm., 15,5 cm x 23 cm**

ISBN: 978-634-220-058-2

Cetakan Pertama:

**Desember 2024**

**Hak Cipta Dilindungi oleh Undang-undang. Dilarang  
menerjemahkan, memfotokopi, atau memperbanyak sebagian  
atau seluruh isi buku ini tanpa izin tertulis dari Penerbit.**

**PT MAFY MEDIA LITERASI INDONESIA**

**ANGGOTA IKAPI 041/SBA/2023**

Kota Solok, Sumatera Barat, Kode Pos 27312

Kontak: 081374311814

Website: [www.penerbitmafy.com](http://www.penerbitmafy.com)

E-mail: [penerbitmafy@gmail.com](mailto:penerbitmafy@gmail.com)

Puji syukur kami panjatkan ke hadirat Allah Yang Maha Kuasa atas terselesainya buku referensi berjudul "Farmakognosi dan Fitokimia: Dasar Pengobatan Herbal" ini. Buku ini hadir sebagai upaya untuk menyediakan sumber pengetahuan komprehensif yang mengintegrasikan konsep farmakognosi dan fitokimia dalam konteks pengobatan herbal modern.

Dalam era kesehatan kontemporer, pengobatan herbal semakin mendapatkan perhatian serius dari kalangan akademisi, peneliti, praktisi kesehatan, dan masyarakat umum. Kompleksitas senyawa aktif dalam tumbuhan dan potensi terapeutiknya membutuhkan pendekatan ilmiah yang mendalam dan sistematis. Buku ini dirancang untuk memenuhi kebutuhan tersebut, dengan menyajikan pembahasan mendalam mulai dari konsep dasar hingga aplikasi praktis dalam bidang kesehatan.

Struktur buku ini disusun secara sistematis, dimulai dari pengenalan konsep farmakognosi dan fitokimia, metodologi ekstraksi dan isolasi senyawa aktif, hingga klasifikasi metabolit sekunder dan potensi terapeutiknya. Setiap bab memberikan perspektif ilmiah yang komprehensif, didukung dengan data empiris dan penelitian mutakhir.

Tentu, buku ini tidak lepas dari keterbatasan dan kekurangan. Oleh karena itu, kami sangat terbuka terhadap saran, kritik, dan masukan dari para pembaca untuk perbaikan di masa mendatang.

Akhir kata, semoga buku ini memberikan kontribusi positif dalam pengembangan ilmu pengetahuan, khususnya dalam bidang farmakognosi dan fitokimia, serta membuka wawasan lebih luas tentang potensi pengobatan herbal..

KATA PENGANTAR (v)

---

DAFTAR ISI (vi)

---

**BAB 01**

**BAB 1: Pendahuluan: Konsep Dasar Farmakognosi dan Fitokimia**

*(Hamsidar Hasan) (1)*

---

**BAB 02**

**Metode Ekstraksi dan Isolasi Senyawa Aktif Tumbuhan**

*(Wiwit Zuriati Uno) (22)*

---

**BAB 03**

**Metabolit Sekunder: Klasifikasi dan Peran dalam Pengobatan**

*(Yuri Pratiwi Utami) (38)*

---

**BAB 04**

**Alkaloid: Sumber, Struktur, dan**

**Aktivitas Farmakologis** *(Syachriyani) (52)*

---

**BAB 05**

**Flavonoid dan Polifenol: Antioksidan**

**Alami** *(Andi Armisman Edy Paturusi) (68)*

---

**BAB 06**

**Terpenoid dan Steroid: Potensi**

**Antiinflamasi** *(Wahyudin) (98)*

---

**BAB 07**  
**Glikosida: Variasi Struktur dan Efek**  
**Terapeutik** (*Muchammad Reza Ghozaly*)  
**(121)**

---

**BAB 08**  
**Standardisasi dan Kontrol Kualitas Obat**  
**Herbal** (*Fajar Wahyu Pribadi*) **(148)**

---

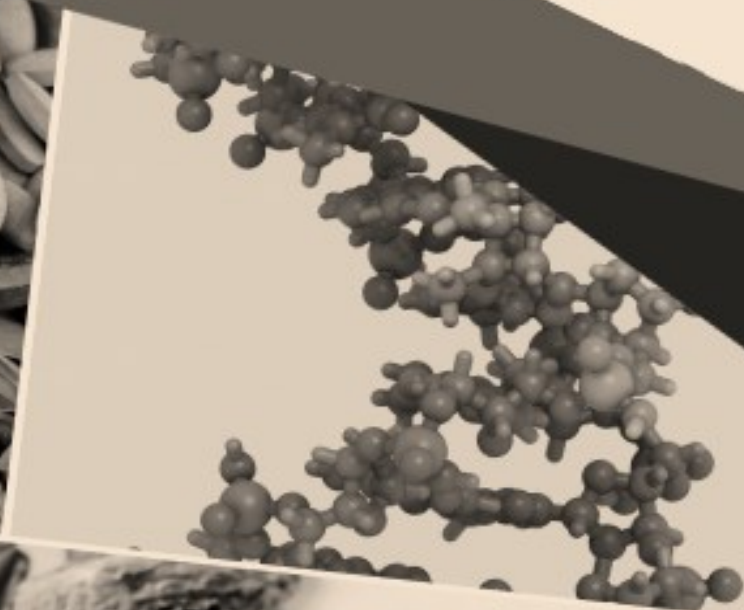
**BAB 09**  
**Fitokimia dalam Pengobatan Penyakit**  
**Kardiovaskular** (*Firmansyah*) **(167)**

---

**BAB 10**  
**Tumbuhan Obat untuk Gangguan Sistem**  
**Pencernaan** (*Muhammad Aris*) **(187)**

---

**BAB 11**  
**Herbal Imunomodulator dan Antikanker**  
**(Rauza)** **(198)**



# BAB 1

## PENDAHULUAN: KONSEP DASAR FARMAKOGNOSI DAN FITOKIMIA



*Hamsidar Hasan*

**E-mail: [hamsidar.hasan@ung.ac.id](mailto:hamsidar.hasan@ung.ac.id)**

### **KONSEP DASAR FARMAKOGNOSI**

Perkembangan sejarah pada periode awal, manusia primitif mencari makanan dan mengkonsumsi tanaman atau bagiannya secara acak, seperti umbi-umbian, buah-buahan, daun-daunan, dll. Karena tidak ada efek berbahaya yang diamati, ia menganggapnya sebagai bahan yang dapat dikonsumsi dan

menggunakannya sebagai bahan makanan. Jika ia mengamati efek lain karena mengkonsumsi tanaman tersebut, maka tanaman tersebut dianggap tidak dapat dikonsumsi, dan menurut tindakannya, ia menggunakannya untuk mengobati gejala atau penyakit. Jika menyebabkan diare, tanaman tersebut digunakan sebagai pencahar, jika menyebabkan muntah, tanaman tersebut digunakan sebagai emetik dan jika ditemukan beracun & menyebabkan kematian, ia menggunakannya sebagai racun anak panah. Pengetahuan tersebut bersifat empiris dan diperoleh melalui coba-coba. Ia menggunakan obat-obatan seperti itu atau sebagai infus dan rebusan. Hasilnya diwariskan secara turun temurun, dan pengetahuan baru ditambahkan dengan cara yang sama.

Perkembangan sejarah Farmakognosi di Zaman Kuno (Sebelum Abad Kesembilan Belas) Obat-obatan berasal dari Mesir dan India. Obat-obatan dicatat baik dalam Papyrus Ebers dari Mesir sekitar 1.500 SM dan kemudian dalam Ayurveda dari India. Dalam papyrus, disebutkan crocus, jus empedu sapi kering, minyak jarak, dan sebagainya. Sekitar tahun 77 M, Dioscorides, seorang dokter Yunani, menyimpan catatan sekitar 600 jenis obat mentah dalam buku kompilasinya *De Materia Medica*, sebuah buku yang telah memainkan peran penting dalam farmakologi dan botani pada abad kelima belas. Charaka membuat lima puluh kelompok yang masing-masing terdiri dari sepuluh ramuan yang, menurutnya, akan mencukupi kebutuhan dokter biasa. Demikian pula, Sushruta mengatur 760 ramuan dalam 7 set berbeda berdasarkan beberapa sifat umum mereka. Sebagian besar penduduk India bahkan saat ini bergantung pada Sistem Pengobatan India - Ayurveda, 'Ilmu kehidupan kuno'. Risalah yang terkenal dalam Ayurveda adalah Charaka Samhita dan Sushruta Samhita. Roma Kuno juga mendorong perkembangannya. Historia, yang ditulis oleh Pliny (23–79 M), memberikan penjelasan singkat tentang hampir 1.000 spesies tanaman, yang sebagian besar dapat digunakan untuk obat-obatan. Dari zaman kuno hingga pertengahan abad kesembilan belas, farmakologi telah berada dalam tahap tradisionalnya di semua negara di dunia. Pada saat itu, pengetahuan tentang obat-obatan sebagian besar berasal dari indera dan pengalaman praktis.

Obat kasar adalah obat yang diperoleh dari sumber alami seperti tumbuhan, hewan, mineral & digunakan sebagaimana adanya karena terdapat di alam tanpa proses apa pun kecuali pengeringan & pengurangan ukuran. *pharmakon* = obat (obat) *gignosco* = memperoleh pengetahuan tentang sesuatu.

Farmakognosi adalah studi sistematis obat kasar yang diperoleh dari sumber alami seperti tumbuhan, hewan, dan mineral. Farmakognosi dapat didefinisikan sebagai cabang ilmu yang melibatkan studi rinci obat yang diperoleh dari sumber alami termasuk nama, habitat, pengumpulan, budidaya, makroskopi, mikroskopi, sifat fisik, konstituen kimia, tindakan terapeutik, kegunaan dan zat pengotor. Farmakognosi, yang awalnya dikenal sebagai *materia medica*, dapat didefinisikan sebagai studi tentang obat-obatan mentah yang diperoleh dari tumbuhan, hewan, dan mineral beserta unsur-unsurnya. Obat mentah yang dimaksud disini adalah simplisia. Simplisia merupakan bahan alamiah yang digunakan sebagai obat yang belum mengalami pengolahan apapun juga kecuali dinyatakan lain berupa bahan yang telah dikeringkan. Simplisia ini dapat berupa simplisia nabati, simplisia hewani, dan simplisia mineral. Sebagian besar simplisia yang digunakan sebagai obat berasal dari simplisia nabati. Simplisia nabati berasal dari bagian tumbuhan seperti daun (*folium*), batang (*caulis*), kulit kayu (*cortex*), akar (*radix*), biji (*semen*), bunga (*Flos*) buah (*fruktus*), kayu (*lignum*), dan rimpang (*rhizoma*), semua bagian tanaman (*herba*).

Cara penamaan simplisia ditetapkan dengan menyebut nama marga (*genus*) diikuti bagian tanaman yang digunakan. Contoh: Rimpang kunyit. Nama *genus* dari kunyit adalah *Curcuma*. Sedangkan bagian tanaman yang digunakan adalah rimpang. Nama simplisianya adalah *Curcuma Rhizoma*.

Tanaman yang akan digunakan sebagai simplisia sebaiknya tanaman budidaya. Tumbuhan liar tidak dipilih karena zat aktif tidak seragam, asal usul tanaman tidak diketahui, umur dan kejelasan *species* juga tidak diketahui (Indah 2016). Pada tanaman budidaya beberapa hal yang perlu diperhatikan adalah Standar operasional prosedur (SOP) untuk penanaman pada tumbuhan tertentu. Misalnya tanaman obat dan aromatik tidak boleh ditanam pada tanah yang terkontaminasi oleh lumpur dan logam berat, serta bahan kimia tidak alami lainnya. Tanah yang digunakan untuk penanaman harus memiliki aerasi yang baik. Area penanaman harus benar-benar bebas dari kontaminasi seperti sampah rumah, limbah industri, sampah rumah sakit, dan tinja. Tahap-tahap pembuatan simplisia adalah pengumpulan, sortasi basah, pencucian, pengubahan bentuk, pengeringan, dan sortasi kering. Tiap tahap dijelaskan sebagai berikut:

#### 1. Pengumpulan Bahan Baku

Pemanenan merupakan operasi penting dalam teknologi budidaya, karena hal ini mencerminkan aspek ekonomi simplisia. Hal penting yang perlu diperhatikan di sini adalah jenis atau bagian tanaman yang akan dipanen dan standar farmakope yang harus dicapai.

#### 2. Sortasi Basah

Sortasi basah bertujuan membersihkan simplisia dari bagian lain tanaman, tanah, bahan yang rusak, kerikil, dan bagian tanaman lain.

#### 3. Pencucian

Pencucian dilakukan terutama bagian tanaman yang berada dibawah tanah, seperti akar, rimpang, umbi lapis dll. Pencucian ini bertujuan untuk membersihkan sisa sisa tanah yang melekat. Pencucian dilakukan menggunakan air mengalir seperti, mata air, air sumur dan air PAM

#### 4. Pengubahan bentuk

Pengubahan bentuk yaitu mengubah simplisia menjadi bentuk yang lebih kecil supaya mempermudah pengeringan. Pengubahan bentuk ini dapat berupa pemiprilan (jagung), perajangan (rimpang, daun), pengupasan(buah), penyerutan (kayu), pemotongan (akar, batang).

#### 5. Pengeringan

Pengeringan bertujuan untuk mengurangi kadar airnya. Simplisia dengan kadar air tinggi mudah ditumbuhi kapang, selain itu tujuan pengeringan juga menonaktifkan enzim yang merusak zat aktif simplisia dan kandungan metabolit sekunder tidak cepat rusak. Pengeringan juga mempermudah penghancuran atau penggilingan. Pengeringan ini dapat berupa pengeringan buatan dan pengeringan alami. Pengeringan dengan cara buatan meliputi pengeringan obat dalam (a) oven; yaitu pengering baki; (b) pengering vakum dan (c) pengering semprot.

##### a. Pengering baki

Obat-obatan yang tidak mengandung minyak atsiri dan cukup stabil terhadap panas atau yang memerlukan penonaktifan enzim dikeringkan dalam pengering baki. Dalam proses ini, udara panas dengan suhu yang diinginkan dialirkan melalui pengering dan ini memudahkan pembuangan kandungan air dari obat-obatan (akar belladonna, kulit kayu kina, teh, dan daun serta getah raspberry dikeringkan dengan metode ini).

b. Pengereng vakum Obat-obatan yang sensitif terhadap suhu yang lebih tinggi dikeringkan dengan proses ini, misalnya asam tanat dan daun digitalis.

Pengeringan alamiah menggunakan panas matahari langsung dan tidak langsung. Dalam kasus pengeringan alami, pengeringan dapat dilakukan dengan menjemur langsung atau di gudang. Jika warna alami obat (digitalis, cengkeh, senna) dan bahan obat yang mudah menguap (peppermint) ingin dipertahankan, pengeringan di gudang lebih disukai. Jika kandungan simplisia cukup stabil terhadap suhu dan sinar matahari, dapat dikeringkan langsung di bawah sinar matahari (gum akasia, biji-bijian, dan buah-buahan). Bunga dikeringkan di tempat teduh agar dapat mempertahankan warna dan kandungan minyak atsirinya.

#### 6. Sortasi kering

Sortasi kering bertujuan membersihkan simplisia dari tanaman yang rusak ataupun benda benda asing lainnya. Sortasi dilakukan sebelum pengepakan.

#### 7. Penyimpanan

Penyimpanan simplisia dilakukan pada wadah bersih dan kedap udara. Tujuan penyimpanan ini adalah mempertahankan kualitas dan mutu simplisia.

Dalam upaya pengembangan menjadi obat herbal terstandar, maka simplisia harus di standarisasi. Standarisasi seharusnya mulai dari penyediaan bibit unggul, pada saat budidaya yang dikenal dengan Good Agriculture Practices”, dan juga teknologi pasca panen. Persyaratan yang harus dipenuhi adalah tidak mengandung logam berat, senyawa toksin lainnya, dan tidak mengandung pestisida berbahaya. Standarisasi simplisia digolongkan menjadi 2 yaitu standarisasi spesifik dan non spesifik. Standarisasi spesifik merupakan standarisasi yang berhubungan dengan efek farmakologinya, sedangkan standarisasi non spesifik berhubungan dengan kestabilan sediaannya. Parameter untuk menetapkan standarisasi spesifik adalah pemeriksaan secara organoleptik seperti bau, rasa, bentuk, warna dan pemeriksaan kandungan metabolit sekundernya. Sedangkan parameter standarisasi non spesifik meliputi kadar air, kadar abu, berat jenis, sisa pelarut, residu pestisida, cemaran logam berat, cemaran pestisida.

## **KONSEP DASAR FITOKIMIA**

Fitokimia adalah studi tentang zat kimia yang diproduksi oleh tanaman, khususnya metabolit sekunder yang disintesis sebagai tindakan untuk mempertahankan diri terhadap serangga, hama, patogen, herbivora, paparan sinar UV, dan bahaya lingkungan. Fitokimia memperhitungkan komposisi struktural metabolit ini, jalur biosintesis, fungsi, mekanisme kerja dalam sistem kehidupan dan aplikasi medis, industri, dan komersialnya. Pemahaman yang tepat tentang fitokimia sangat penting untuk penemuan obat dan pengembangan agen terapeutik baru terhadap penyakit utama. Fitokimia merupakan zat kimia yang berasal dari tumbuhan. Kata “fito” berasal dari kata Yunani yang berarti tumbuhan. Kata kimia digunakan untuk merujuk pada metabolit sekunder yang diproduksi oleh tumbuhan. Seperti yang telah disebutkan sebelumnya, metabolit ini biasanya disintesis sebagai tindakan untuk mempertahankan diri terhadap serangga, hama, patogen, herbivora, paparan sinar ultraviolet, dan bahaya lingkungan. Fitokimia berbeda dari nutrisi esensial (metabolit primer) seperti karbohidrat, protein, lemak, mineral, dan vitamin yang dibutuhkan untuk pemeliharaan tumbuhan sehari-hari. Terkadang, fitokimia digunakan untuk merujuk pada makanan fungsional dengan sifat antioksidan, nutrasetika, fitonutrien, antinutrien, fitotoksin, dan sebagainya.

Klasifikasi umum metabolit sekunder dalam fitokimia adalah golongan fenolik, golongan terpen, golongan terpenoid, golongan N (organonitrides), golongan S (organosulfides). Golongan fenolik terdiri dari sub golongan polifenol (termasuk flavonoid, isoflavon, kalkhon, stilben dan lignan) dan asam aromatik (asam galat, dan asam tanat). Polifenol merupakan kategori senyawa alami dengan struktur fenolik. Famili ini memiliki empat subkelas utama, seperti flavonoid, stilbena, asam fenolik, dan lignan. Flavonoid selanjutnya diklasifikasikan sebagai flavanon, flavon, flavonol, dan antosianidin. Polifenol banyak ditemukan dalam sawi putih, merah apel, buah pir, anggur, dan ceri. Minuman seperti minyak zaitun, teh, dan anggur merah dianggap sebagai sumber polifenol yang baik (Kumar et al, 2023). Golongan terpen terdiri dari monoterpen, sesquiterpen, diterpen, triterpen, dan politerpen. Golongan terpenoid adalah karotenoid, steroid. Golongan N termasuk alkaloid seperti nikotin, morfin, kafein, theobromin dan theophyllin (Egbuna, 2018). Metabolit sekunder ini umumnya memiliki aktivitas antioksidan yang kuat dan menunjukkan

aktivitas antimikroba, antidiare, anthelmintik, antialergi, antispasmodik, dan antivirus [Sharma, 2018]. metabolit sekunder ini juga membantu mengatur transkripsi gen, meningkatkan komunikasi gap junction, meningkatkan kekebalan tubuh, dan memberikan perlindungan terhadap kanker paru-paru dan prostat [Rowles, 2020]. Penarikan metabolit sekunder dari tanaman dapat dilakukan melalui proses ekstraksi.

### **Ekstraksi**

Ekstraksi adalah suatu proses penarikan komponen kimia atau metabolit sekunder dari suatu tanaman menggunakan pelarut tertentu. Pelarut yang biasa digunakan adalah air, metanol, etanol, heksan, kloroform, aseton, butanol dll. Pemilihan pelarut sangat penting karena dapat mempengaruhi kualitas dan kuantitas metabolit sekunder yang akan diekstraksi. Pelarut yang digunakan untuk mengekstraksi tanaman obat juga dikenal sebagai menstruum. Pemilihan pelarut bergantung pada jenis tanaman, bagian tanaman yang akan diekstraksi, sifat senyawa bioaktif, dan ketersediaan pelarut. Selama ekstraksi cair-cair, cara konvensional adalah memilih dua pelarut yang dapat bercampur seperti air-diklorometana, air-eter, dan air-heksana. Dalam semua kombinasi, air merupakan pelarut yang selalu ada karena polaritasnya yang tinggi dan kemampuan bercampurnya dengan pelarut organik. Senyawa yang akan diekstraksi menggunakan ekstraksi cair-cair harus larut dalam pelarut organik tetapi tidak dalam air untuk memudahkan pemisahan.[Majekodunmi SO, 2015] Selanjutnya, pelarut yang digunakan dalam ekstraksi diklasifikasikan menurut polaritasnya, dari n-heksana yang paling tidak polar hingga air yang paling polar. Berikut ini adalah 11 macam pelarut ekstraksi yang disusun menurut urutan peningkatan polaritasnya: n-Heksan dengan polaritas (0,009), petroleum eter (0,117), Dietileter (0,117), Etil asetat (0,228), Kloroform (0,259), Diklorometan (0,309), Aseton (0,353), Butanol (0,586), Etanol (0,654), Metanol (0,762), air (1). Mekanisme terekstraksinya metabolit sekunder melalui beberapa tahap-tahap berikut: (1) pelarut menembus ke dalam matriks padat; (2) zat terlarut larut dalam pelarut; (3) zat terlarut didifusikan keluar dari matriks padat; (4) zat terlarut yang diekstraksi dikumpulkan (Rachmat Hidayat, Patricia Wulandari, 2021).

Metode ekstraksi yang umum digunakan yaitu maserasi, perkolasi, infusa, dekokta, soxhletasi, dan refluks (Shikov, 2022) serta ekstraksi superfisial, ekstraksi dengan bantuan ultrasonik,

dan ekstraksi dengan bantuan gelombang mikro (mikrowave) (Abdullahi R. Abubakar and Mainul Haque, 2020).

### **1. Maserasi**

Istilah “maserasi” berarti pelunakan. Istilah ini digunakan untuk membuat tincture, ekstrak, dan infus pekat. Dalam metode ini, sampel direndam dalam pelarut/menstruum (berair dan tidak berair) seperti air, etanol, metanol, petroleum eter, dll. selama 3–7 hari dengan pengocokan sesekali untuk mengekstrak fitokimia. Setelah maserasi, cairan disaring, dan residu padat (Marc) ditekan untuk mengekstrak cairan sebanyak mungkin. Ini diikuti dengan penyaringan atau penuangan untuk menjernihkan cairan.

### **2. Perkolasi**

Perkolasi merupakan proses berkelanjutan di mana pelarut jenuh terus-menerus diganti dengan pelarut baru. Perkolasi banyak digunakan dalam ekstraksi minyak atsiri dari biji, kulit kayu, dan daun tanaman. Untuk melakukan ekstraksi, sampel direndam dalam volume berlebih menstruum, lalu dipindahkan ke dalam botol tertutup selama 4 jam. Setelah itu, dimasukkan dengan hati-hati ke dalam perkolator untuk memastikan lorong yang rata dan kontak cairan yang lengkap, dan perkolator diisi dengan cairan dan ditutup.

### **3. Infudasi**

Infus disiapkan untuk jaringan lunak seperti kelopak, daun, bunga, dll. Kondisi standar untuk persiapan infus adalah maserasi selama 15 menit dalam penangas air dan pendinginan hingga suhu ruangan selama 45 menit [8]. Berbagai senyawa kimia dapat diekstraksi menggunakan metode ini seperti kuinon, flavonoid, polifenol, tanin, terpenoid, alkaloid, polipeptida, steroid, saponin, kumarin, dan glikosida

### **4. Refluks**

Ekstraksi refluks adalah metode ekstraksi padat-cair, di mana penguapan dan kondensasi pelarut dilakukan selama 1–3 jam pada suhu konstan (60–80 °C) [Chua, L.S, 2016]. Metode refluks digunakan secara luas untuk ekstraksi, kuantifikasi, dan evaluasi berbagai senyawa kimia dan minyak esensial dari sumber tanaman. Faktor penting yang harus diperhatikan dengan metode ini yaitu titik didih pelarut dan waktu ekstraksi. Kekurangan utama metode ini adalah tidak cocok untuk

komponen kimia yang tidak tahan pemanasan (Ashwani Kumar, 2023).

## **5. Soxhlet**

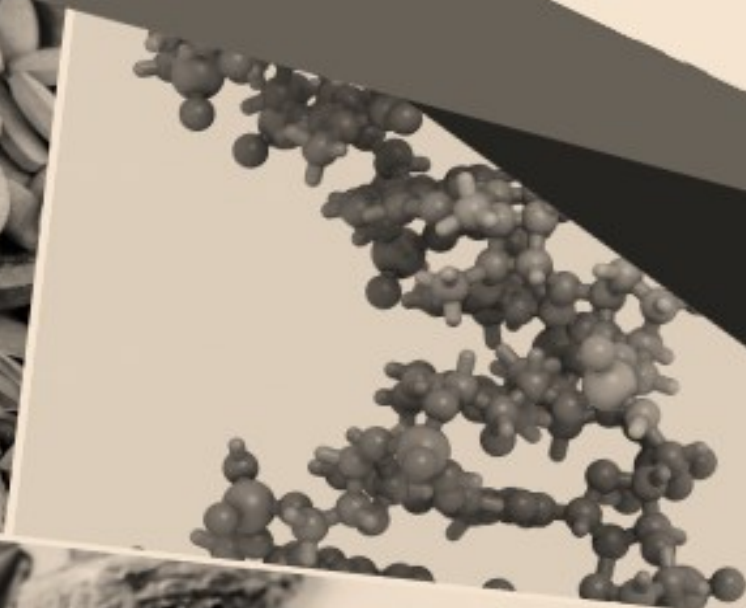
Soxhlet adalah metode ekstraksi kontinyu dengan efisiensi tinggi yang membutuhkan waktu dan pelarut yang lebih sedikit dibandingkan maserasi atau perkolasi. Mekanisme kerjanya adalah sejumlah kecil sampel atau bahan kering dimasukkan kedalam trimbel (tempat sampel) kemudian disambungkan dengan alat destilasi yang berisi pelarut seperti toluena, heksana, eter petroleum, dll. [146]. Ekstraksi dilakukan secara terus-menerus dengan pelarut baru. Waktu yang dibutuhkan untuk ekstraksi hampir 24 jam pada suhu 65–100 °C [147]. Beberapa faktor seperti pemilihan bahan tanaman, laju pengeringan, pengurangan ukuran sampel, suhu, dan pemilihan pelarut mempengaruhi ekstraksi ini. Pengeringan sangat penting untuk ekstraksi, karena bahan tanaman segar mengandung enzim aktif dan kelebihan air dapat menurunkan kualitas fitokimia. Ekstraksi soxhlet juga memerlukan penggilingan dan pengurangan ukuran, karena semakin kecil ukuran partikel, semakin besar luas permukaan dan semakin besar laju ekstraksi. Pelarut yang inert dan mudah menguap harus digunakan untuk ekstraksi. Urutan aseton, eter minyak bumi, etil asetat, kloroform, metanol, etanol, dan air, misalnya, digunakan untuk memilih pelarut dengan polaritas yang meningkat. Petroleum eter sering digunakan untuk ekstraksi steroid dan minyak esensial, penghilangan klorofil dari bubuk daun, dan penghilangan lemak bahan tanaman. Metanol digunakan untuk ekstraksi terpenoid, steroid, flavonoid, dan glikosida (Ashwani Kumar, 2023).

- Abdullahi R. Abubakar<sup>1</sup> and Mainul Haque, 2020. Preparation of Medicinal Plants: Basic Extraction and Fractionation Procedures for Experimental Purposes. *Journal Pharm Bioallied Sci.* Doi: 10.4103/jpbs.JPBS 175 19.
- Ashwani Kumar, Nirmal P, Mukul Kumar, Anina Jose, Vidisha Tomer, Emel Oz, Charalampos Proestos, Maomao Zeng, Tahra Elobeid, Sneha K, and Fatih Oz, 2023. Major Phytochemicals: Recent Advances in Health Benefits and Extraction Method. *Molecules* 2023, 28, 887. <https://doi.org/10.3390/molecules28020887>
- Altemimi A, Lakhssassi N, Baharlouei A, Watson DG, Lightfoot DA. Phytochemicals: Extraction, isolation, and identification of bioactive compounds from plant extracts. *Plants*. 2017;6:42.
- Chua, L.S, latief, N.A, Mohamad, M. 2016. Refluks ekstraktionand cleanep process by colum chromatography for yield of andrographolide enriched extract. *J.Appl. Res Med. Aromat plants* 2016,3,64-70
- Egbunai C., Jonathan C. Ifemeje, Toske L, Kryeziu, Minaskshi Mukherjee, Hameed Shah, G.M. Narasimha Raos, Laurence John Francis J. Gido, and Habibu Tijjani, 2018. Introduction Phytochemistry, In Book Phytochemistry chapter 1. DOI. 10.13140/RG.2.2.18812.23687
- Indah Yulia Ningsih, 2016. Penanganan Pasca Panen. Modul Saintifikasi Jamu, Universitas Jember
- Majekodunmi SO, 2015. Review of extraction of medicinal plants for pharmaceutical research. *MRJMMS*. 2015;3:521–6.
- M** Kumar, A.; P, N., Kumar, M.; Jose, A. Tomer, V.Oz, E.; Proestos, C. Zeng, M. Elobeid, T. K, S. et al. Major Phytochemicals: Recent Advances in Health Benefits and Extraction Method. *Molecules* 2023, 28, 887. <https://doi.org/10.3390/molecules28020887>

- Rachmat Hidayat, Patricia Wulandari, 2021. Methods of Extraction: Maceration, Percolation and Decoction. Eureka Herba Indonesia Vol 2 Issue 1 2021.
- Rowles J.L., 3rd, Erdman J.W., Jr. Carotenoids and their role in cancer prevention. *Biochimica et Biophysica Acta. Mol. Cell Biol. Lipids.* 2020;1865:158613.  
doi: 10.1016/j.bbaliip.2020.158613.
- Shikov A.N., Mikhailovskaya I.Y., Narkevich I.A., Flisyuk E.V., Pozharitskaya O.N. Evidence-Based Validation of Herbal Medicine. Elsevier; Amsterdam, The Netherlands: 2022. Methods of extraction of medicinal plants; pp. 771–796
- Sharma B.R., Kumar V., Gat Y., Kumar N., Parashar A., Pinakin D.J. Microbial maceration: A sustainable approach for phytochemical extraction. *3 Biotech.* 2018;8:401.  
doi: 10.1007/s13205-018-1423-8
- Shah, B.N. dan Seth, A.K. 2010. Textbook of Pharmacognosy and Phytochemistry. New Delhi: Rajkamal Electric Press.



**Dr. Hamsidar Hasan, M.Si Apt** lahir di Ara Bulukumba, pada tanggal 25 Mei 1970. Pada tahun 1995 tercatat sebagai lulusan farmasi Fakultas MIPA Universitas Hasanuddin Makassar. Program Profesi Apoteker pada tahun 1997 juga di Universitas yang sama, Program Magister Farmasi tahun 2010 di Fakultas MIPA UNHAS, Program Doktorat pada Ilmu Kimia Fakultas MIPA Universitas Hasanuddin pada tahun 2020. Pada tahun 2005 sampai sekarang tercatat sebagai dosen tetap Jurusan Farmasi Fakultas Olahraga dan Kesehatan Universitas Negeri Gorontalo



## BAB 2

# METODE EKSTRAKSI DAN ISOLASI SENYAWA AKTIF TUMBUHAN



*Wiwit Zuriati Uno*

**E-mail: [wiwit@ung.ac.id](mailto:wiwit@ung.ac.id)**

### PENDAHULUAN

Pemanfaatan tumbuhan sebagai sumber obat telah berlangsung selama ribuan tahun, sejak zaman dahulu kala di berbagai kebudayaan di seluruh dunia. Banyak tanaman yang diketahui memiliki berbagai senyawa aktif dengan potensi terapeutik yang sangat beragam, mulai dari antimikroba,

antiinflamasi, antikanker, hingga obat penurun tekanan darah. Dalam konteks modern, pemanfaatan tanaman obat telah mendapatkan perhatian besar dalam penelitian farmasi dan biomedis, di mana senyawa aktif dalam tumbuhan diisolasi dan dikembangkan menjadi obat-obatan berbasis fitoterapi.

Untuk memanfaatkan potensi tanaman sebagai obat, langkah pertama yang penting adalah ekstraksi senyawa bioaktif yang terdapat dalam tanaman tersebut. Ekstraksi adalah proses pemisahan senyawa-senyawa aktif dari bahan tanaman menggunakan pelarut atau teknik tertentu. Proses ini bertujuan untuk mengisolasi komponen kimia yang memiliki efek terapeutik dari bagian tumbuhan yang digunakan (misalnya daun, akar, bunga, atau kulit batang). Namun, proses ekstraksi saja belum cukup untuk mendapatkan senyawa aktif yang murni. Selanjutnya, senyawa yang telah diekstraksi perlu melalui tahapan isolasi untuk memurnikan senyawa-senyawa tersebut, agar dapat dianalisis lebih lanjut atau digunakan dalam formulasi obat. Isolasi senyawa aktif sering kali melibatkan teknik-teknik kimia dan fisika yang canggih, seperti kromatografi, kristalisasi, dan berbagai analisis spektroskopi, untuk memisahkan, mengidentifikasi, dan memastikan kemurnian senyawa yang diperoleh.

Proses ekstraksi dan isolasi senyawa aktif dari tanaman menjadi langkah krusial dalam penelitian farmasi dan bioteknologi. Melalui kedua proses ini, peneliti dapat mengeksplorasi potensi terapeutik dari berbagai senyawa alami, yang pada gilirannya dapat digunakan untuk pengembangan obat-obatan baru yang lebih aman dan efektif. Artikel ini akan membahas berbagai metode ekstraksi dan isolasi senyawa aktif tumbuhan, serta prinsip-prinsip dasar yang digunakan dalam kedua proses tersebut, dengan tujuan memberikan pemahaman yang lebih mendalam tentang bagaimana senyawa bioaktif dari tumbuhan diekstrak dan diisolasi untuk tujuan terapeutik.

## **EKSTRAKSI SENYAWA AKTIF**

Ekstraksi adalah proses pemisahan senyawa kimia dari bahan tumbuhan dengan menggunakan pelarut tertentu. Proses ekstraksi bertujuan untuk memisahkan senyawa-senyawa aktif yang terkandung dalam tumbuhan dari komponen lainnya, seperti selulosa, protein, dan air. Ekstraksi dapat dilakukan menggunakan berbagai metode, tergantung pada jenis senyawa yang diinginkan dan sifat fisikokimia dari pelarut yang digunakan.

Ekstraksi senyawa aktif dari tumbuhan adalah proses yang penting dalam penelitian fitokimia dan pengembangan obat-obatan berbasis tanaman. Tumbuhan mengandung berbagai jenis senyawa kimia yang memiliki potensi terapeutik, seperti alkaloid, flavonoid, terpenoid, dan glikosida. Ekstraksi bertujuan untuk memisahkan senyawa-senyawa ini dari komponen non-aktif lainnya dalam tumbuhan, seperti selulosa, protein, dan air, sehingga dapat digunakan untuk keperluan analisis atau pengembangan produk farmasi.

Proses ekstraksi umumnya dilakukan dengan menggunakan pelarut (solvent) untuk melarutkan senyawa aktif yang ada dalam bahan tumbuhan, tetapi ada juga metode ekstraksi tanpa pelarut. Ekstraksi yang berhasil bergantung pada berbagai faktor, termasuk jenis pelarut yang digunakan, kondisi ekstraksi (seperti suhu, waktu, dan teknik), serta sifat fisikokimia dari senyawa yang ingin diekstrak.

Berikut adalah penjelasan mengenai metode ekstraksi yang umum digunakan dalam pemisahan senyawa aktif dari tumbuhan.

## **METODE EKSTRAKSI SENYAWA AKTIF**

### **1. Ekstraksi Menggunakan Pelarut (Solvent Extraction)**

Pelarut merupakan bahan yang digunakan untuk melarutkan senyawa aktif dari bahan tumbuhan. Berdasarkan sifat senyawa aktif yang diinginkan, pelarut dapat dipilih sesuai dengan kelarutan senyawa tersebut. Secara umum, pelarut dibagi menjadi dua kategori besar: pelarut polar (seperti air, metanol, etanol) dan pelarut non-polar (seperti kloroform, eter, atau heksana). Pilihan pelarut yang tepat sangat penting untuk memperoleh ekstrak yang mengandung senyawa aktif yang diinginkan dengan efisiensi yang tinggi.

**Metode ekstraksi dengan pelarut dapat dibagi menjadi beberapa teknik:**

#### **a. Maserasi (Perendaman)**

Proses ini melibatkan perendaman bahan tumbuhan yang telah dihancurkan dalam pelarut pada suhu kamar selama beberapa waktu (biasanya 24–48 jam). Selama waktu tersebut, pelarut akan melarutkan senyawa aktif dari bahan tumbuhan. Setelah proses perendaman selesai, ekstrak disaring untuk menghilangkan sisa bahan tumbuhan padat.

**b. Perkolasi (Perkolasi Ekstraksi)**

Teknik ini menggunakan pelarut yang disalurkan secara terus-menerus melalui bahan tumbuhan dalam bentuk lapisan. Pelarut akan mengalir melalui bahan tumbuhan secara perlahan, menarik senyawa-senyawa aktif keluar. Proses ini berlangsung lebih lama dibandingkan dengan maceration, tetapi menghasilkan ekstrak yang lebih kaya.

**c. Ekstraksi Soxhlet**

Ekstraksi Soxhlet menggunakan alat yang disebut Soxhlet extractor untuk mengekstrak senyawa aktif dengan efisiensi tinggi. Pada metode ini, pelarut dipanaskan sehingga menghasilkan uap yang mengalir ke dalam bahan tumbuhan. Setelah uap kembali ke dalam tabung pelarut, senyawa aktif yang ada dalam bahan tumbuhan akan larut. Proses ini dilakukan dalam waktu yang cukup lama dan dapat mengulang proses ekstraksi secara otomatis.

**2. Ekstraksi Menggunakan Pelarut Superkritis (Supercritical Fluid Extraction - SCFE)**

Metode ekstraksi ini menggunakan fluida dalam keadaan superkritis (umumnya karbon dioksida, CO<sub>2</sub>) sebagai pelarut. Pada kondisi superkritis, fluida memiliki sifat antara gas dan cairan, yang memungkinkan pelarut untuk menembus jaringan tumbuhan dengan sangat efisien dan melarutkan senyawa aktif tanpa meninggalkan residu pelarut yang berbahaya. SCFE banyak digunakan untuk ekstraksi senyawa lipofilik seperti minyak atsiri, terpenoid, dan sterol.

Keunggulan dari metode ini adalah selektivitas tinggi, kecepatan ekstraksi yang cepat, serta tidak adanya pelarut organik yang tersisa dalam ekstrak, sehingga lebih ramah lingkungan.

**3. Ekstraksi dengan Air (Water Extraction)**

Metode ini banyak digunakan untuk mengekstrak senyawa aktif yang bersifat hidrofilik (larut dalam air), seperti alkaloid, flavonoid, dan glikosida. Ada dua metode utama dalam ekstraksi dengan air:

**a. Decoction (Rebusan)**

Proses ini melibatkan perebusan bahan tumbuhan dalam air pada suhu tinggi selama beberapa waktu. Setelah proses perebusan, ekstrak disaring untuk memisahkan senyawa aktif dari bahan tumbuhan padat.

**b. Infus (Perendaman dalam Air Panas)**

Infus adalah proses merendam bahan tumbuhan dalam air panas (bukan mendidih) selama beberapa waktu (sekitar 10-20 menit). Teknik ini lebih lembut dibandingkan dengan decoction dan digunakan untuk ekstraksi senyawa yang lebih sensitif terhadap panas.

#### **4. Ekstraksi dengan Teknik Non-Pelarut**

Ekstraksi tanpa menggunakan pelarut melibatkan teknik fisik atau mekanis untuk mengekstrak senyawa aktif. Salah satu contoh ekstraksi tanpa pelarut adalah:

##### **a. Ekstraksi dengan Gelombang Ultrasonik (Ultrasound-Assisted Extraction)**

Teknik ini menggunakan gelombang ultrasonik untuk menghasilkan getaran yang dapat membantu memecah struktur seluler tumbuhan, sehingga mempercepat proses ekstraksi. Ekstraksi ini sering digunakan untuk senyawa aktif yang lebih sensitif terhadap suhu tinggi atau pelarut yang kuat.

##### **b. Ekstraksi dengan Tekanan Tinggi (High Pressure Extraction)**

Dalam metode ini, bahan tumbuhan diekstraksi menggunakan tekanan tinggi untuk membantu melarutkan senyawa aktif dalam pelarut yang lebih ringan. Ini mengurangi penggunaan pelarut organik yang berpotensi berbahaya dan menghasilkan ekstrak yang lebih bersih.

### **FAKTOR-FAKTOR YANG MEMPENGARUHI EKSTRAKSI**

Beberapa faktor yang dapat memengaruhi efisiensi ekstraksi senyawa aktif dari tumbuhan antara lain:

#### **1. Jenis dan Sumber Tanaman**

Setiap tanaman memiliki komposisi kimia yang berbeda, dan ini memengaruhi cara ekstraksi yang paling efektif. Jenis bagian tanaman yang digunakan (daun, akar, bunga, atau kulit batang) juga berpengaruh terhadap hasil ekstraksi.

#### **2. Sifat Fisikokimia Senyawa Aktif**

Senyawa aktif dalam tumbuhan memiliki sifat kelarutan yang berbeda-beda. Senyawa polar lebih mudah larut dalam pelarut polar seperti air atau etanol, sementara senyawa non-polar lebih mudah larut dalam pelarut seperti kloroform atau heksana.

### 3. Kondisi Ekstraksi

Waktu ekstraksi, suhu, dan rasio pelarut terhadap bahan tumbuhan adalah faktor-faktor yang harus dipertimbangkan untuk mengoptimalkan hasil ekstraksi. Ekstraksi pada suhu tinggi dapat mempercepat proses, tetapi dapat merusak senyawa aktif yang sensitif terhadap panas.

### 4. Teknik Ekstraksi

Berbagai teknik ekstraksi memiliki efisiensi yang berbeda. Pemilihan teknik yang tepat akan tergantung pada jenis senyawa yang ingin diekstraksi dan tujuan dari ekstraksi itu sendiri.

## ISOLASI SENYAWA AKTIF

Isolasi senyawa aktif dari tumbuhan adalah tahap lanjutan setelah ekstraksi untuk memurnikan dan memisahkan senyawa bioaktif yang terkandung dalam bahan tumbuhan. Tujuan dari isolasi adalah untuk memperoleh senyawa aktif dalam bentuk yang lebih murni, sehingga dapat dianalisis lebih lanjut dan dievaluasi untuk potensi terapeutiknya. Dalam proses ini, senyawa yang telah diekstraksi dari bahan tumbuhan yang kompleks perlu dipisahkan dari komponen lainnya yang tidak aktif, seperti bahan pengotor, pelarut, dan senyawa lain yang tidak diinginkan. Proses isolasi biasanya melibatkan teknik pemisahan yang memanfaatkan perbedaan sifat fisikokimia antara senyawa yang ada dalam ekstrak, seperti kelarutan, polaritas, ukuran molekul, dan afinitas terhadap media tertentu.

Isolasi bertujuan untuk memurnikan senyawa-senyawa tersebut sehingga dapat dianalisis lebih lanjut untuk mengetahui struktur, aktivitas biologis, dan potensi terapeutiknya. Berikut adalah beberapa teknik **isolasi** senyawa aktif yang umum digunakan dalam penelitian fitokimia

#### 1. Kromatografi (Chromatography)

Kromatografi adalah teknik pemisahan yang paling sering digunakan dalam isolasi senyawa aktif. Prinsip dasar kromatografi adalah pemisahan komponen dalam campuran berdasarkan perbedaan kelarutannya dalam fase gerak (pelarut) dan fase diam (media pemisah). Metode ini dapat digunakan untuk mengisolasi senyawa tunggal yang memiliki sifat fisikokimia yang berbeda. Beberapa teknik

kromatografi yang sering digunakan untuk isolasi senyawa aktif adalah:

**a. Kromatografi Kolom (Column Chromatography)**

Kromatografi kolom merupakan salah satu teknik isolasi klasik yang digunakan untuk memisahkan senyawa berdasarkan perbedaan polaritasnya. Ekstrak tumbuhan yang sudah diperoleh dari ekstraksi dimasukkan ke dalam kolom yang berisi media pemisah (seperti silika gel atau alumina). Pelarut atau campuran pelarut digunakan untuk mengalirkan senyawa-senyawa aktif melalui kolom, dan senyawa yang berbeda akan terpisah berdasarkan afinitasnya terhadap fase diam dan fase gerak.

**Keunggulan:** Mudah diterapkan untuk pemisahan senyawa dalam jumlah besar dan dapat digunakan untuk senyawa yang memiliki perbedaan polaritas yang signifikan.

**Kelemahan:** Memerlukan waktu yang relatif lama dan tidak cocok untuk senyawa yang sangat mirip satu sama lain.

**b. Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (High-Performance Liquid Chromatography - HPLC)**

HPLC adalah teknik kromatografi yang lebih canggih dan lebih efisien dibandingkan kromatografi kolom. Dalam HPLC, senyawa dalam ekstrak dipisahkan menggunakan tekanan tinggi yang mengalirkan pelarut melalui kolom berisi material pemisah (biasanya silika gel atau polimer sintetik). Dengan menggunakan HPLC, pemisahan dapat dilakukan dengan lebih cepat dan akurat.

**Keunggulan:** Dapat memisahkan senyawa dengan akurasi tinggi dan dalam waktu yang lebih singkat. Cocok untuk senyawa yang sangat polar atau non-polar.

**Kelemahan:** Memerlukan peralatan yang lebih mahal dan canggih.

**c. Kromatografi Lapis Tipis (Thin Layer Chromatography - TLC)**

TLC adalah teknik pemisahan yang lebih sederhana dan sering digunakan untuk analisis cepat dan identifikasi senyawa aktif. Pada TLC, ekstrak atau sampel diletakkan di atas pelat tipis yang dilapisi dengan adsorben (biasanya silika gel atau alumina). Pelarut kemudian

dialirkan melalui pelat, dan senyawa-senyawa akan bergerak dengan kecepatan yang berbeda, tergantung pada afinitasnya terhadap adsorben dan pelarut.

**Keunggulan:** Sederhana, cepat, dan murah. Dapat digunakan untuk pemantauan kemurnian dan identifikasi senyawa.

**Kelemahan:** Tidak dapat digunakan untuk isolasi senyawa dalam jumlah besar atau senyawa yang sangat mirip.

## 2. Kristalisasi (Crystallization)

Kristalisasi adalah proses pemurnian senyawa dengan cara mengubah senyawa terlarut menjadi bentuk kristal. Teknik ini sangat berguna untuk senyawa yang mudah membentuk kristal, seperti alkaloid dan flavonoid. Kristalisasi dapat dilakukan dengan cara mengurangi jumlah pelarut, mengubah suhu atau kondisi pelarut, atau menggunakan pelarut yang lebih tepat yang memungkinkan senyawa aktif untuk membentuk kristal.

**Proses:** Ekstrak yang telah dipisahkan melalui kromatografi atau metode lain akan dilarutkan dalam pelarut yang sesuai. Ketika kondisi yang tepat tercapai (misalnya, dengan menurunkan suhu atau menambahkan pelarut yang lebih kuat), senyawa akan membentuk kristal. Kristal ini kemudian disaring dan dikeringkan untuk memperoleh senyawa yang lebih murni.

**Keunggulan:** Teknik yang efektif untuk senyawa yang mudah membentuk kristal.

**Kelemahan:** Hanya cocok untuk senyawa yang memiliki kelarutan rendah dalam pelarut tertentu.

## 3. Spektroskopi dan Analisis Struktur

Setelah senyawa aktif diekstraksi dan diisolasi dari tumbuhan, langkah selanjutnya adalah menganalisis struktur kimia senyawa tersebut untuk memastikan identitas dan kemurnian senyawa yang diperoleh. Salah satu pendekatan utama untuk menentukan struktur molekul adalah teknik spektroskopi. Teknik ini menggunakan interaksi antara senyawa dengan radiasi elektromagnetik (seperti cahaya ultraviolet, inframerah, atau gelombang radio) untuk memberikan informasi tentang struktur, komposisi, dan sifat-sifat fisikokimia senyawa. Dalam konteks fitokimia, spektroskopi sangat penting untuk

memverifikasi identitas senyawa yang telah diisolasi, mengetahui gugus fungsi yang ada, serta mendapatkan informasi lebih lanjut tentang ikatan dan susunan atom dalam senyawa tersebut. Beberapa teknik spektroskopi yang paling umum digunakan dalam analisis struktur senyawa aktif tumbuhan akan dibahas di bawah ini.

## 1. Spektroskopi Resonansi Magnetik Inti (Nuclear Magnetic Resonance - NMR)

Spektroskopi NMR adalah salah satu teknik paling penting dan sering digunakan untuk menentukan struktur kimia senyawa organik. NMR bekerja dengan mendeteksi interaksi antara inti atom (biasanya proton  $^1\text{H}$  dan karbon  $^{13}\text{C}$ ) dalam senyawa dengan medan magnet eksternal dan radiasi gelombang radio.

### Prinsip Kerja NMR

NMR mengukur perubahan energi yang terjadi ketika inti atom terpapar pada medan magnet eksternal dan radiasi gelombang radio. Setiap inti atom memiliki frekuensi resonansi tertentu yang bergantung pada lingkungan kimianya, yaitu bagaimana atom tersebut berinteraksi dengan atom lain di sekitarnya. Misalnya, proton (atom hidrogen) yang berada di lingkungan berbeda (seperti di dekat gugus metil atau gugus hidroksil) akan memiliki nilai pergeseran kimia yang berbeda, yang tercatat dalam spektrum NMR.

### Jenis NMR yang Sering Digunakan

- 1) NMR Proton: Mengidentifikasi posisi dan jumlah atom hidrogen dalam molekul. Spektrum  $^1\text{H}$  NMR memberikan informasi tentang lingkungan kimia dari atom hidrogen, yang membantu menentukan jenis gugus fungsi yang ada dalam senyawa.
- 2) NMR Karbon: Mengidentifikasi atom karbon dalam senyawa organik.  $^{13}\text{C}$  NMR sangat berguna untuk memperoleh informasi tentang jumlah dan posisi atom karbon serta konfigurasi gugus fungsi dalam senyawa.
- 3) 2D-NMR: Teknik ini menggunakan dua dimensi untuk memetakan interaksi antara atom yang berada pada jarak dekat dalam molekul, memberikan gambaran lebih mendalam mengenai struktur tiga dimensi dari senyawa tersebut.

### **Keunggulan NMR**

- a. Informasi Struktural Lengkap: NMR dapat memberikan informasi rinci tentang struktur molekul, termasuk susunan atom, ikatan, dan lingkungan kimia dari setiap atom dalam molekul.
- b. Tidak Merusak Sampel: NMR adalah teknik non-destruktif, yang berarti senyawa yang dianalisis tetap utuh dan dapat digunakan kembali setelah analisis.

## **2. Spektrometri Massa (Mass Spectrometry - MS)**

Spektrometri massa adalah teknik analitik yang digunakan untuk mengukur massa molekul dan fragmen-fragmen yang dihasilkan dari ionisasi senyawa. MS memberikan informasi tentang berat molekul senyawa serta fragmentasi yang terjadi selama proses ionisasi, yang dapat digunakan untuk menentukan struktur senyawa dan komposisinya.

### **Prinsip Kerja MS**

Sampel yang telah diionisasi (misalnya dengan menggunakan teknik ionisasi elektron atau MALDI) akan membentuk ion-ion yang kemudian dipisahkan berdasarkan rasio massa terhadap muatan ( $m/z$ ) dalam detektor. Setiap ion akan memberikan puncak dalam spektrum massa, dengan puncak-puncak yang menunjukkan fragmen yang lebih kecil dari molekul asli. Informasi tentang fragmen-fragmen ini dapat digunakan untuk menafsirkan struktur molekul dan mengidentifikasi senyawa tersebut.

### **Keunggulan MS**

- a. Penentuan Massa Molekul: MS dapat memberikan massa molekul yang sangat akurat, yang membantu menentukan identitas senyawa.
- b. Analisis Fragmen: Dengan menganalisis fragmen senyawa, MS juga memberikan wawasan tentang struktur dan ikatan dalam molekul.
- c. Sensitivitas Tinggi: MS sangat sensitif dan dapat digunakan untuk analisis senyawa dalam jumlah sangat kecil.

## **3. Spektroskopi Inframerah (Infrared Spectroscopy - IR)**

Spektroskopi inframerah adalah teknik yang digunakan untuk mendeteksi gugus fungsi dalam senyawa organik berdasarkan absorpsi radiasi inframerah oleh molekul. Setiap jenis ikatan kimia dalam molekul akan beresonansi

pada frekuensi tertentu ketika terpapar oleh radiasi inframerah, menghasilkan pita serapan yang khas dalam spektrum IR.

#### **Prinsip Kerja IR**

Molekul akan menyerap radiasi inframerah pada frekuensi tertentu yang sesuai dengan frekuensi vibrasi ikatan kimia dalam molekul. Spektrum IR yang dihasilkan menunjukkan posisi pita absorpsi yang masing-masing terkait dengan jenis ikatan atau gugus fungsi tertentu (misalnya, ikatan O-H pada alkohol atau C=O pada karbonil).

#### **Keunggulan IR**

- a. Identifikasi Gugus Fungsi: IR sangat efektif untuk mendeteksi gugus fungsi tertentu dalam senyawa, seperti hidroksil (-OH), amina (-NH<sub>2</sub>), karbonil (C=O), dan banyak lagi.
- b. Cepat dan Sederhana: Spektroskopi IR relatif cepat, mudah dilakukan, dan tidak memerlukan sampel dalam jumlah besar.

#### **4. Spektroskopi Ultraviolet-Visible (UV-Vis Spectroscopy)**

**Spektroskopi UV-Vis digunakan untuk menganalisis** senyawa berdasarkan penyerapan radiasi ultraviolet atau cahaya tampak. Teknik ini sering digunakan untuk memeriksa senyawa yang mengandung sistem pi-elektron (seperti senyawa aromatik, flavonoid, dan alkaloid), yang dapat menyerap cahaya pada panjang gelombang tertentu.

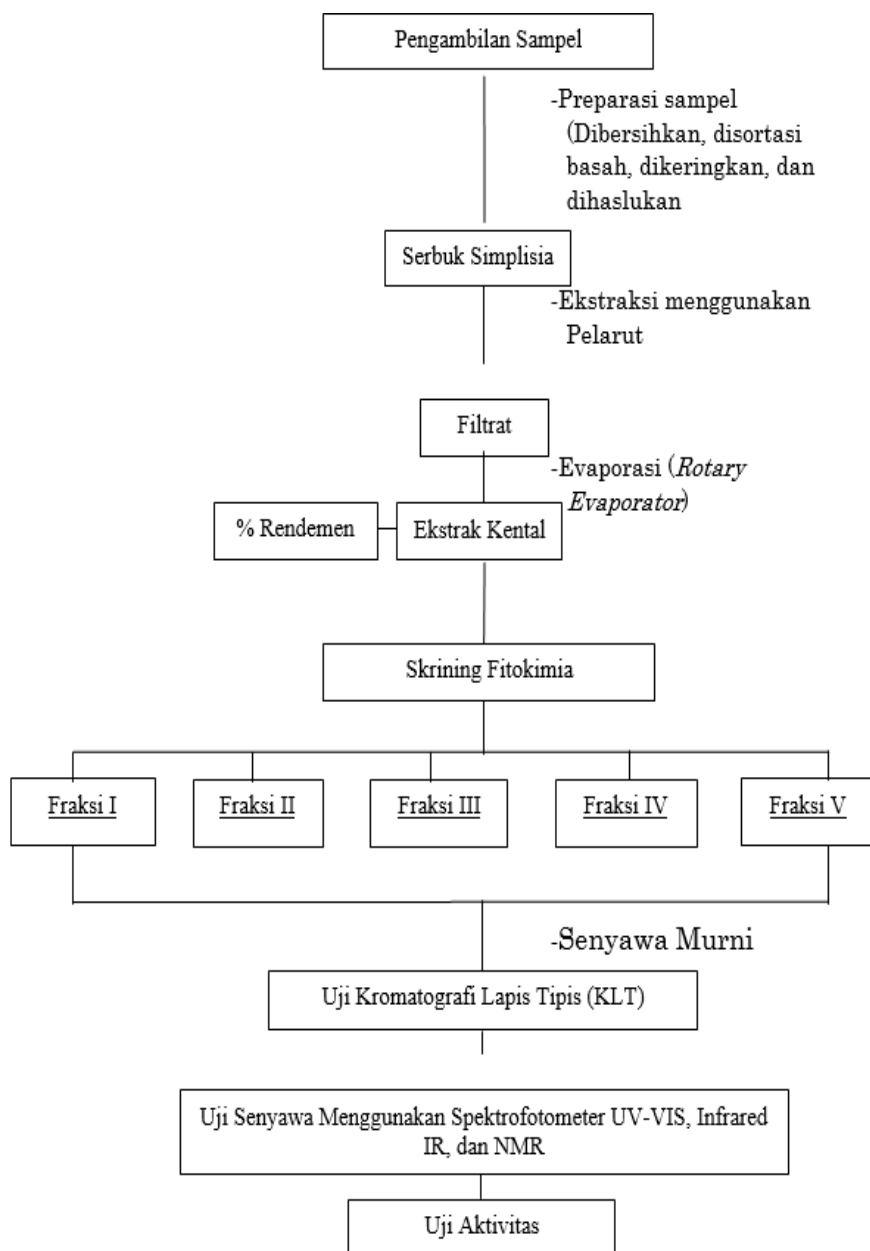
#### **Prinsip Kerja UV-Vis**

Senyawa organik menyerap cahaya pada panjang gelombang tertentu, yang mengindikasikan transisi elektron dari tingkat energi rendah ke tingkat energi tinggi dalam ikatan pi-elektron. Pita serapan dalam spektrum UV-Vis akan memberikan informasi tentang struktur elektronik dan keberadaan gugus-gugus tertentu dalam senyawa.

#### **Keunggulan UV-Vis**

- a. Sederhana dan Cepat: Teknik ini relatif mudah, cepat, dan murah.
- b. Analisis Kualitatif: Digunakan untuk analisis kualitatif senyawa yang mengandung sistem pi-elektron, serta untuk mengukur konsentrasi senyawa tertentu dalam larutan.

## Skema Kerja Isolasi Senyawa

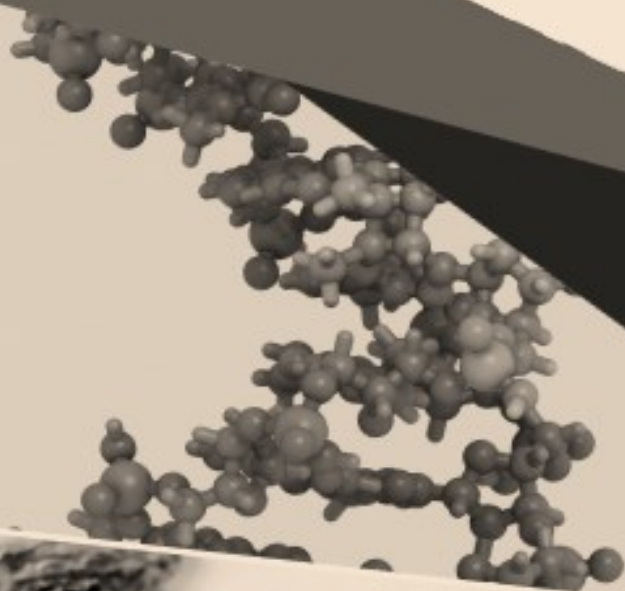


- Ahmed, M., & Chowdhury, S. (2021). Extraction and Isolation of Bioactive Compounds from Plants: Recent Advances and Methods. *Journal of Medicinal Plant Research*, 15(6), 112-124. doi:10.5897/JMPR2020.0694.
- Ali, I., & Sharma, A. (2021). Green Extraction Methods for Bioactive Compounds from Medicinal Plants. In *Green Extraction Techniques: Principles and Applications* (pp. 263-289). Elsevier. doi:10.1016/B978-0-12-820775-0.00012-X.
- Cao, Y., & Zhu, Y. (2022). Advances in Solvent-Free Extraction and Isolation of Active Natural Products from Plants. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 70(5), 1429-1443. doi:10.1021/acs.jafc.1c07061.
- Chakraborty, A., & Chowdhury, P. (2021). Advanced Extraction and Purification Methods for Bioactive Phytochemicals from Plant Sources. *Food Chemistry*, 343, 128561. doi:10.1016/j.foodchem.2020.128561.
- Jamil, M., & Ahmad, I. (2021). Modern Extraction Techniques for Phytochemicals: A Review. *Phytochemical Analysis*, 32(1), 17-34. doi:10.1002/pca.3045.
- Kamaruzaman, N. A., & Ibrahim, D. (2022). Extraction Methods for Natural Products: Recent Advances and Technological Innovations. *Natural Product Research*, 36(14), 2129-2144. doi:10.1080/14786419.2021.1980954.
- Prakash, O., & Patel, K. (2024). Optimization of Extraction and Isolation of Bioactive Compounds from Plants Using Green Solvents. *Bioresource Technology*, 370, 127871. doi:10.1016/j.biortech.2023.127871.
- Sazali, N. H., & Ismail, S. (2020). A Review on Methods for Extraction of Bioactive Compounds from Medicinal Plants. *Journal of Food Science and Technology*, 57(12), 4567-4578. doi:10.1007/s11483-020-03631-z.

- Siddiqui, M. F., & Khan, M. A. (2022). Extraction Techniques of Bioactive Phytochemicals from Medicinal Plants. *Journal of Plant Interactions*, 17(1), 88-101. doi:10.1080/17429145.2022.1981276.
- Tewari, D., & Deka, M. (2023). Advances in Extraction Techniques for Bioactive Phytochemicals from Medicinal Plants. *Phytochemistry Reviews*, 22(3), 621-637. doi:10.1007/s11101-023-09792-w.
- Wang, L., & Li, H. (2020). Optimization of Extraction Process for Active Compounds from Plants: A Review of Recent Methodologies. *Bioscience Reports*, 40(8), BSR20201604. doi:10.1042/BSR20201604.
- Wang, L., & Wu, D. (2020). Recent Advances in Extraction and Purification Methods for Active Compounds from Medicinal Plants. *Molecules*, 25(16), 3741. doi:10.3390/molecules25163741.
- Yang, L., & Zhang, W. (2024). Supercritical Fluid Extraction for Natural Products: A New Era of Green Chemistry in Phytochemical Isolation. *Frontiers in Plant Science*, 15, 678053. doi:10.3389/fpls.2024.678053.
- Zhang, Z., & Li, Q. (2020). New Approaches for Extraction and Isolation of Alkaloids from Medicinal Plants: A Review. *Phytochemical Analysis*, 31(4), 361-377. doi:10.1002/pca.2985.



**Apt. Wiwit Zuriati Uno, S.Farm., M.Si** lahir di Limboto Kab. Gorontalo, pada 4 Juni 1993 adalah seorang Dosen di Universitas Negeri Gorontalo pada Fakultas Olahraga dan Kesehatan, Jurusan Farmas. Gelar sarjana diperolehnya dari Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Makassar pada Tahun 2014 kemudian melanjutkan pendidikan S2 di Pascasarjana Universitas Hasanuddin dibidang Sains Farmasi dan berhasil memperoleh gelar Magister Sains pada tahun 2017. Kemudian melanjutkan studi Pendidikan Profesi Apoteker di Universitas Setia Budi, Solo dan berhasil memperoleh gelar Apoteker pada Tahun 2022. Pada tahun 2018 menjadi Dosen di Fakultas Olahraga dan Kesehatan (FOK), Jurusan Farmasi dalam Bidang Kompetensi Biologi Farmasi. Wanita yang kerap disapa Wiwit ini adalah anak dari pasangan Alm. Prof. Dr. Hamzah B Uno, M.Pd (ayah) dan Dr. Nina Lamatenggo, M.Pd (ibu) selain mengajar di jurusan Farmasi UNG, Wiwit menjadi Dosen Pendamping Pada Program Kreativitas Mahasiswa dibidang Kewirausahaan yang diselenggarakan oleh Simbelmawa dan lolos pendanaan di tahun 2024. Selain itu, aktif di beberapa organisasi seperti Pengurus Daerah PAFI Gorontalo dan Pengurus Cabang IAI Gorontalo sampai saat ini.



# BAB 3

## METABOLITE SEKUNDER : KLASIFIKASI DAN PERAN DALAM PENGOBATAN



*Yuri Pratiwi Utami*

**E-mail: [utamiyuri88@gmail.com](mailto:utamiyuri88@gmail.com)**

### PENDAHULUAN

Sebagai produsen, tumbuhan berkontribusi terhadap kesejahteraan manusia sebagai pangan, obat-obatan, bahan bangunan, bahan bakar, dan sebagai komponen lingkungan yang

bersih dan sehat. Demikian pula dengan metabolit sekunder yang banyak digunakan oleh manusia di berbagai bidang seperti nutrisi, kesehatan, lingkungan, pertanian, dan lain-lain. Dengan kemajuan teknologi, produksi metabolit sekunder tidak hanya memerlukan cara tradisional tetapi juga rekayasa genetika dan kultur jaringan.

Metabolit sekunder (MS) adalah molekul organik yang tidak berperan langsung dalam pertumbuhan atau perkembangan. Metabolit sekunder tumbuhan mempunyai fungsi spesifik tetapi tidak esensial. Metabolit sekunder disintesis oleh organ tumbuhan tertentu seperti akar, daun, bunga, buah, dan biji. Bagi tumbuhan penghasil MS, MS berfungsi sebagai pertahanan terhadap organisme lain, sebagai atraktan bagi hewan penyerbuk dan penyebar biji, sebagai pelindung dari radiasi UV, dan sebagai penyimpan nitrogen (Anggraito dkk. 2018).

Dua jenis senyawa metabolit yang ada pada tumbuhan: metabolit primer dan metabolit sekunder. Metabolit sekunder yang dihasilkan antara lain alkaloid, flavonoid, steroid, triterpenoid, dan kumarin. Metabolit sekunder merupakan senyawa biosintetik yang berasal dari metabolit primer, umumnya dihasilkan oleh organisme hidup dan digunakan untuk pertahanan diri terhadap serangan dari lingkungan atau organisme lain. Metabolit sekunder tertentu digunakan oleh manusia sebagai antioksidan atau sebagai bahan baku obat yang cocok untuk melawan mikroorganisme.

Penggunaan metabolit sekunder pada tanaman sangat penting untuk mengelola sistem keseimbangan kompleks dengan lingkungan dan beradaptasi dengan tuntutan lingkungan. Sistem keseimbangan ditunjukkan oleh pewarnaan yang terjadi pada tanaman karena metabolit sekunder. Berdasarkan warnanya, tanaman dapat menarik serangga yang membantu penyerbukan lingkungan dan melindungi hewan dari predator.

Namun, metabolit sekunder memainkan peran jangka panjang pada tanaman, seringkali untuk tujuan pertahanan dan memberikan sifat khas dalam bentuk senyawa warna. Metabolit sekunder juga digunakan sebagai penanda dan pengatur jalur metabolisme primer. Hormon tumbuhan, yang merupakan metabolit sekunder, sering digunakan untuk mengontrol aktivitas metabolisme seluler dan pertumbuhan tanaman.

## **PENGERTIAN METABOLIT SEKUNDER**

Metabolisme sekunder menghasilkan sejumlah besar senyawa khusus (sekitar 200.000 senyawa) yang tidak berperan fungsional

dalam mendukung pertumbuhan dan perkembangan tanaman tetapi diperlukan untuk kelangsungan hidup tanaman dalam kondisi lingkungan. Metabolisme sekunder berkaitan dengan metabolisme primer dalam hal komponen biosintetik dan enzim (Julianto 2019).

Metabolit sekunder adalah zat antara metabolisme primer yang memberikan perlindungan bagi tanaman dari herbivora dan mencegah mikroorganisme patogen menginfeksi. Ketika tanaman berinteraksi dengan patogen, mereka memanfaatkan metabolit sekunder seperti antibiotik dan transduser sinyal. Mereka menarik penyerbuk dan benih. Faktor-faktor ini juga kompetitif di antara tumbuhan. Ini juga memainkan peran penting dalam hubungan antara tumbuhan dan hewan (Dewick 2011).

Metabolit sekunder merupakan senyawa organik yang dihasilkan oleh organisme berbeda dan mempunyai fungsi biologis berbeda. Klasifikasi metabolit sekunder mencakup berbagai kategori seperti alkaloid, terpenoid, fenol, flavonoid, dan glikosida. Penelitian terkini mengenai metabolit sekunder memberikan wawasan baru mengenai potensi penerapan dan manfaatnya di berbagai bidang (Rachmayanti dkk. 2023).

Organisme yang menghasilkan metabolit sekunder adalah organisme yang tidak berpartisipasi dalam proses langsung seperti fotosintesis, pertumbuhan atau respirasi, transportasi zat terlarut, translokasi, sintesis protein dan metabolisme (asimilasi nutrisi), diferensiasi dari tanaman dengan organel yang berbeda seperti buah-buahan, sayuran, dan kacang-kacangan. Mayoritas metabolit sekunder ditemukan pada satu spesies atau kelompok spesies, sedangkan metaloprotein primer (asam amino, nukleotida, zat gula, dan lipid) terdapat pada hampir semua tumbuhan (Mastuti 2016).

Senyawa alami pada tumbuhan biasanya tersusun dari molekul kimia berupa mineral, metabolit primer, dan metaloprotein sekunder. Metabolit sekunder adalah senyawa yang diproduksi melalui biosintesis pada organisme hidup, termasuk tumbuhan dan mikroorganisme (seperti bakteri) dan hewan, yang dapat digunakan untuk kebutuhan hidup tetapi tidak diperlukan untuk kelangsungan hidup. Berbeda dengan metabolit primer, metabolit sekunder merupakan senyawa yang tidak mempengaruhi pertumbuhan tanaman secara langsung (Murniasih 2003).

Metabolit primer dan metabolite sekunder adalah produk sampingan yang berbeda yang dapat ditemukan dalam satu atau beberapa kelompok spesies. Selain itu, metabolit sekunder juga

diproduksi secara terbatas dan hanya dalam kondisi tertentu. Setiap tanaman memiliki tingkat produksi metabolit sekunder yang berbeda karena perbedaan kemampuan fotosintesisnya. (Murniasih 2003).

Metabolisme sekunder melibatkan interaksi senyawa tertentu dengan organisme lain, baik melalui ketertarikan terhadap mikroorganisme yang bermanfaat maupun yang merugikan. Selain itu, metabolit sekunder dapat membantu mengatasi stres abiotik seperti peningkatan radiasi UV meskipun mekanisme fungsinya tidak dipahami dengan baik. Cara paling efektif untuk memastikan pertumbuhan tanaman dan adaptasi terhadap kondisi lingkungan yang sering berubah memerlukan pemeliharaan keseimbangan optimal antara metabolit primer dan sekunder. Senyawa khusus yang terkenal termasuk alkaloid, polifenol, flavonoid, dan terpenoid. Senyawa ini dan tanaman yang menghasilkannya sering digunakan oleh orang-orang untuk tujuan pengobatan dan nutrisi (Julianto 2019).

### **KLASIFIKASI METABOLIT SEKUNDER**

Metabolit sekunder dapat diklasifikasikan menjadi 4 kategori berdasarkan struktur kimia dan fungsi biologisnya. Klasifikasi umum metabolit sekunder meliputi (Rachmayanti dkk. 2023):

- a. Flavonoid: kelompok senyawa polifenolik yang banyak ditemukan dalam tumbuhan. Flavonoid berperan dalam memberikan warna pada bunga dan buah, serta memiliki aktivitas antioksidan dan antiinflamasi. Quercetin, kaempferol, dan katekin adalah contoh flavonoid.
- b. Alkaloid: senyawa nitrogen heterosiklik yang biasanya memiliki efek farmakologis pada manusia dan hewan. Contoh terkenal dari alkaloid termasuk morfin, nikotin, dan kinin.
- c. Terpenoid: senyawa yang berasal dari unit isoprena dan berfungsi dalam pertahanan, komunikasi antarorganisme, dan struktur seluler. Contoh terpenoid meliputi karotenoid, mentol, dan gugus isoprena.
- d. Fenolik: senyawa yang mengandung cincin aromatik dengan satu atau lebih gugus hidroksil terikat. Fenolik sering berperan dalam pertahanan tumbuhan terhadap stres oksidatif dan serangan patogen. Contoh fenolik termasuk asam salisilat, resveratrol, dan asam ellagik.
- e. Glikosida: senyawa yang terdiri dari gula terikat pada struktur non-gula melalui ikatan glikosidik. Glikosida sering

memiliki aktivitas biologis yang beragam dan ditemukan dalam berbagai organisme. Contoh glikosida termasuk digitalis, ginsenosida, dan steviosida.

### **FUNGSI METABOLITE SEKUNDER**

Metabolit sekunder tumbuhan mempunyai beberapa fungsi (Al-Khayri dkk. 2023) :

1. Pertahanan terhadap virus, bakteri dan jamur serta tanaman pesaing dan, yang terpenting, terhadap herbivora.
2. Atraktan (bau, warna, rasa) bagi hewan penyerbuk dan penyebar benih.
3. Perlindungan terhadap radiasi UV dan penyimpanan nitrogen.

Metabolit sekunder yang merupakan produk samping atau zat antara metabolisme primer (Anggraito dkk. 2018):

- a. Memainkan peran penting dalam dua strategi perlawanan. Jadi, a) Pada tingkat struktural, fenilpropanoid merupakan komponen utama polimer dinding polimer lignin dan suberin. b) Menginduksi perlindungan antibiotik yang berasal dari fenol dan terpenoid (phytoalexins).
- b. Ini melindungi tanaman dari herbivora dan mencegah infeksi mikroba patogen. Tumbuhan menggunakan metabolit sekunder sebagai antibiotik atau transduser sinyal selama interaksi dengan pathogen.
- c. Menarik polinator dan hewan penyebar biji.
- d. Berperan sebagai agen kompetisi antar tanaman. •
- e. Memberikan kontribusi yang bernilai terhadap hubungan antara tumbuhan dan lingkungannya.

Metabolit sekunder, yang merupakan hasil samping atau intermediet metabolisme primer berfungsi untuk (Rachmayanti dkk. 2023) :

1. Melindungi tanaman dari gangguan herbivora dan mencegah infeksi mikroba patogen.
2. Tumbuhan menggunakan metabolit sekunder seperti antibiotik atau zat pensinyalan saat berinteraksi dengan patogen.

Metabolit sekunder mungkin berperan protektif, meningkatkan kesuburan tanaman dengan menghambat pertumbuhan jamur, bakteri, dan herbivora. Salah satu metabolit sekunder dengan fungsi ini adalah fitoaleksin. Fitoaleksin adalah senyawa antimikroba dengan berat molekul rendah yang diproduksi

tanaman sebagai respons terhadap cekaman biotik dan abiotik (Anggraito dkk. 2018).

### **BIOSINTESIS METABOLIT SEKUNDER**

Kata “biosintesis” berasal dari dua kata dasar: “bio”, yang mengacu pada reaksi yang terjadi pada organisme hidup yang berbeda dengan reaksi di laboratorium. “Sintesis” berarti bahan awal yang sederhana diubah menjadi produk yang lebih besar. Jalur biosintetik adalah kumpulan reaksi kimia yang dipecah menjadi beberapa tahap tersendiri. Informasi tambahan yang relevan, seperti enzim, koenzim, dan kofaktor yang digunakan dalam setiap reaksi, sering kali disertakan untuk menjelaskan jalur reaksi (Rachmayanti dkk. 2023).

Tiga jalur dapat digunakan untuk membentuk metabolit sekunder. Jalur asam malonat terdiri dari palmitat, oleat, dan linoleat; jalur asam mevalonat terdiri dari steroid, terpenoid, dan saponin; dan jalur asam sikimat terdiri dari fenol, asam benzoic, lignin, tanin, dan quinon (Dewick 2011).

#### **a. Asam Malonat Asetat**

Asam lemak (laurat, miristat, palmitat, stearat, oleat, linoleat, linolenat), gliserida, poliasetilen, fosfolipid dan glikolipid merupakan metabolit sekunder yang dihasilkan oleh jalur asam malonat. Tumbuhan seperti jarak pagar, kelapa sawit, kelapa, jagung, kacang tanah, zaitun, bunga matahari, kedelai, wijen, kapas, kakao, dan alpukat menghasilkan senyawa ini. Pembentukan poliketida terjadi melalui reaksi Claisen antara unit asetil-Ko-A (C<sub>2</sub>). Asetil-Ko-A membentuk asetoasetil-KoA. Terus ulangi reaksinya. Pengulangan lebih lanjut dari reaksi menghasilkan poli- $\beta$ -ketoester. Poli- $\beta$ -ketoester juga dapat dibentuk dengan kondensasi antara asetil-Co-A dan malonyl-Co-A (Rachmayanti dkk. 2023).

#### **b. Asam Mevalonat**

Terpenoid adalah bentuk senyawa dengan keragaman struktural yang besar dalam produk alami turunan dan unit areoprena (C<sub>5</sub>) yang terhubung dalam pola kepala-ke-ekor sementara unit isoprena berasal dari metabolisme asam asetat melalui jalur asam mevalonat: insinerator limbah). Reaksinya adalah Jalur asetat pada pembentukan IPP, sebuah blok bangun untuk pembentukan terpenoid oleh asam mevalonate (Dewick 2011). Minyak atsiri, skuavalen, monoterpenoid, mentol, kaustik, steroid, terpenoid, saponin, geraniol, ABA dan GA3 adalah metabolit sekunder dari jalur ini (Rachmayanti dkk. 2023).

### c. Asam Shikimat

Pada tahun 1885, senyawa penting yang tak terduga ditemukan pada buah *Illicium religiosum*. Asam shikimat atau asam shikimat berasal dari kata Jepang untuk "pohon shikimi", yaitu sejenis tumbuhan. Setelah penyelidikan mendetail, para peneliti memperoleh asam shikimat, zat penting dalam biosintesis asam amino aromatik L-fenilalanin, L-tirosin, dan L-triptofan pada tumbuhan dan mikroorganisme. Hewan tertentu tidak mampu melakukan sintesis *de novo* melalui jalur ini. Metabolit sekunder yang disintesis melalui jalur asam cimisic antara lain asam sinamat, fenol, asam benzoat, lignin, kumarin, tanin, asam aminobenzoat, dan kuinon (Rachmayanti dkk. 2023).

Jalur biosintesis MS berasal dari berbagai prekursor metabolik primer. Prekursor adalah molekul yang digunakan sebagai substrat dan diubah menjadi produk oleh enzim biosintetik. Produk dapat digunakan sebagai senyawa antara, yaitu prekursor untuk enzim biosintetik selanjutnya, atau sebagai produk akhir dari reaksi spesifik. Dalam skema reaksi kompleks dengan banyak variasi, zat antara juga merupakan prekursor bagian lain dari jalur reaksi. Misalnya, shikimate dapat menjadi perantara metabolisme asam amino dan juga prekursor biosintesis MS aromatik.

## **KELOMPOK UTAMA METABOLIT SEKUNDER**

Kelompok Utama Metabolit Sekunder Ada Tiga, Yaitu: Terpen, Senyawa Fenol Dan Produk Sekunder Mengandung Nitrogen.

### 1. Terpen

Terpen adalah kelas metabolit sekunder terbesar dan merupakan komponen minyak atsiri dan lipid yang umumnya tidak larut dalam air dan disintesis dari zat antara glikolitik melalui jalur asetil-KoA atau mevalonat. Semua terpen terdiri dari unit isoprena C<sub>5</sub>. Pada suhu tinggi, terpen dapat terurai menjadi unit isoprena. Terpen diklasifikasikan berdasarkan jumlah unit isoprena. Monoterpen: mengandung terpen dengan 10 atom karbon atau 2 unit C<sub>5</sub>. Sesquiterpen: mengandung 15 karbon terpen atau 3 unit C<sub>5</sub>. Diterpen termasuk terpen dengan 20 atom karbon atau 4 unit C<sub>5</sub>. Terpen yang lebih besar termasuk triterpen (30 atom karbon), tetraterpen (40 atom karbon), dan politerpen. Terpen disintesis untuk mengusir

serangga dan herbivora serta menarik parasit yang memakan serangga predator dan herbivora (Mastuti 2016).

Terpen atau terpenoid merupakan golongan metabolit sekunder terbesar yang mempunyai sifat umumnya tidak larut dalam air. Terpen disintesis dari asetil-KoA atau zat antara glikolitik dan dibentuk dengan menggabungkan unit isoprena lima karbon. Gugus terpena disintesis melalui jalur asam mevalonat (MVA) dan metileritritol fosfat. Semua terpen dihasilkan dari kombinasi lima unsur karbon dengan tulang punggung karbon bercabang isopentana. Terpen dapat terurai pada suhu tinggi membentuk isoprena, sehingga unsur struktur dasar terpen disebut juga satuan isoprena. Oleh karena itu, kadang-kadang disebut isoprenoid (Croteau R, Kutchan TM, dan Lewis NG 2015).

Biosintesis terpen terjadi melalui dua jalur, yaitu jalur mevalonat. Tiga molekul asetil-ko-A bergabung membentuk asam mevalonat, dan zat antara 6-karbon ini mengalami pirofosforilasi, dekarboksilasi, dan dehidrasi untuk membentuk zat antara isopentienil difosfat (IPP I). IPP adalah struktur C<sub>5</sub> yang membentuk terpen. Jalur kedua adalah jalur methylethritol phosphate (MEP (Mastuti 2016).

Beberapa terpen berperan dalam pertumbuhan dan perkembangan. Misalnya, giberelin adalah hormon tumbuhan penting yang termasuk dalam kelompok diterpen. Sterol merupakan turunan triterpen yang merupakan komponen penting membran sel dan menstabilkan interaksi fosfolipid. Karotenoid merah, kuning, dan oranye merupakan tetraterpen yang bertindak sebagai pigmen aksesori dalam fotosintesis dan melindungi jaringan fotosintesis dari fotooksidasi. Hormon asam absisat adalah terpen C<sub>15</sub> yang dibentuk oleh pemecahan prekursor karotenoid.

## 2. Fenolik

Tumbuhan menghasilkan berbagai jenis MS dengan gugus fenolik, yang merupakan gugus hidroksil fungsional pada cincin aromatik. Senyawa-senyawa tersebut tergolong golongan fenol atau senyawa fenolik. Fenol tumbuhan merupakan kelompok heterogen secara kimia, dimana hampir 10.000 di antaranya merupakan senyawa individu: (1) beberapa hanya larut dalam pelarut organik, (2) beberapa asam karboksilat dan glikosida yang larut dalam air; (3) Lainnya merupakan polimer besar yang tidak larut. Senyawa fenolik terdiri dari 4 golongan berbeda

seperti flavonoid sederhana, asam fenolik, flavonoid kompleks, dan antosianin (Mastuti 2016).

Senyawa fenolik sering dikaitkan dengan respon pertahanan pada tumbuhan. Namun, senyawa fenolik juga berperan penting dalam proses lainnya. Misalnya atraktan untuk mendorong penyerbukan, warna untuk menyamarkan dan mengusir herbivora, serta aktivitas antibakteri dan antijamur (Al-Khayri dkk. 2023). Senyawa fenolik berkisar dari molekul sederhana hingga sangat kompleks dengan cincin aromatik dan satu atau lebih substitusi gugus hidroksil (Lin dkk. 2016).

Biosintesis senyawa fenolik terjadi melalui dua jalur yaitu jalur shikimate dan jalur asam malonat. Jalur shikimate digunakan untuk sintesis senyawa berdasarkan asam amino fenilalanin, seperti tanin dan lignin yang dapat dihidrolisis. Jalur asam malonat menggunakan asetil-KoA sebagai komponen utamanya. Meskipun ini bukan jalur utama, namun jalur perantara dari jalur shikimate diperlukan ketika menggabungkannya untuk mensintesis berbagai MS, misalnya untuk pembentukan gugus flavonoid dan tanin yang tidak mudah terhidrolisis (Mastuti 2016).

### 3. Senyawa Yang Mengandung Nitrogen

Metabolit sekunder yang mengandung nitrogen dalam strukturnya sangat umum. Kategori ini mencakup apa yang disebut zat pertahanan terhadap herbivora, seperti alkaloid dan glikosida sianogenik. Yang menarik adalah MS yang mengandung nitrogen disintesis dari asam amino umum.

#### a. Alkaloid

Alkaloid adalah senyawa yang ditemukan pada hampir 20% spesies tumbuhan berpembuluh. Alkaloid terkenal karena efek farmakologis langsungnya pada vertebrata. Alkaloid biasanya disintesis dari asam amino tertentu: lisin, tirosin, atau triptofan. Namun demikian, kerangka karbon beberapa alkaloid mengandung komponen yang berasal dari jalur terpena. Kebanyakan alkaloid bersifat basa. Pada pH 7,2, seperti di sitosol, atau pH 5-6, seperti di vakuola, atom nitrogen terprotonasi, dan alkaloid menjadi bermuatan positif dan larut dalam air (Julianto 2019).

Alkaloid sebelumnya dianggap sebagai limbah nitrogen, senyawa penyimpan nitrogen, atau zat pengatur tumbuh, namun hanya ada sedikit bukti yang mendukung fungsi ini. Saat ini diyakini bahwa sebagian besar alkaloid bertindak sebagai penolak

terhadap herbivora, terutama mamalia, karena toksisitas dan efek jeranya (Mastuti 2016).

b. Glikosida

Glikosida tumbuhan, yang disebut glukosinolat atau glikosida minyak mustard, berfungsi sebagai zat pelindung dan terutama ditemukan di keluarga Brassica dan keluarga tetangga . Glukosinolat dipecah untuk menghasilkan senyawa yang bertanggung jawab atas aroma dan rasa sayuran seperti kubis, brokoli, dan bit. Pemecahan glukosinolat dikatalisis oleh enzim hidrolitik yang disebut tioglukosidase atau mirosinase, yang memisahkan glukosa dari ikatannya dengan atom belerang. Produk pertahanan ini bertindak sebagai racun dan penolak terhadap herbivora. Glukosinolat disimpan dalam tumbuhan utuh, terpisah dari enzim yang menghidrolisisnya, dan muncul ketika tanaman dimusnahkan.

Tumbuhan dan hewan menggunakan 20 asam amino yang sama dalam protein. Namun, banyak tumbuhan juga mengandung asam amino khusus yang disebut asam amino non-protein yang tidak dimasukkan ke dalam protein. Faktanya, asam amino ini ada dalam bentuk bebas dan bertindak sebagai zat pelindung. Banyak asam amino non-protein sangat mirip dengan asam amino protein pada umumnya. Asam amino non-protein dapat menjadi racun dalam beberapa cara. Beberapa menghambat sintesis dan penyerapan asam amino dalam protein, namun tanaman tidak sensitif terhadap toksisitas senyawa ini.

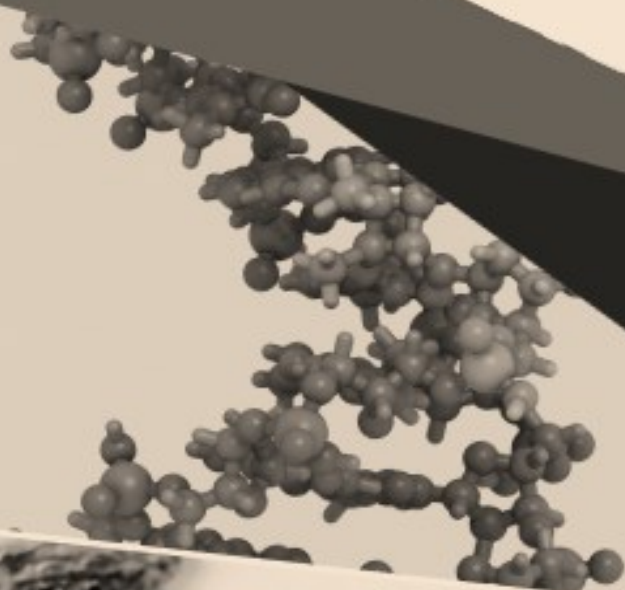
- Al-Khayri, Jameel M., Ramakrishnan Rashmi, Varsha Toppo, Pranjali Bajrang Chole, Akshatha Banadka, Wudali Narasimha Sudheer, Praveen Nagella, dkk. 2023. "Plant Secondary Metabolites: The Weapons for Biotic Stress Management." *Metabolites* 13 (6): 716. <https://doi.org/10.3390/metabo13060716>.
- Anggraito, Yustinus Ulung, R. Susanti, Retno Sri Iswari, Ari Yuniastuti, - Lisdiana, Nugrahaningsih WH, Noor Aini Habibah, dan Siti Harnina Bintari. 2018. "Metabolit Sekunder Dari Tanaman: Aplikasi Dan Produksi." Dalam . Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Negeri Semarang. <https://lib.unnes.ac.id/31113/>.
- Croteau R, Kutchan TM, dan Lewis NG. 2015. *Natural products (Secondary metabolites)*. Gruissem, R. Jones, Eds. 2nd Ed. London: Wiley & Blackwell.: In Biochemistry & Molecular Biology of Plants, B. Buchanan, W.
- Dewick, Paul M. 2011. *Medicinal Natural Products: A Biosynthetic Approach*. John Wiley & Sons.
- Julianto, Tatang Shabur. 2019. *Fitokimia Tinjauan Metabolit Sekunder dan Skrining Fitokimia*. Yogyakarta: Universitas Islam Indonesia.
- Lin, Derong, Mengshi Xiao, Jingjing Zhao, Zhuohao Li, Baoshan Xing, Xindan Li, Maozhu Kong, dkk. 2016. "An Overview of Plant Phenolic Compounds and Their Importance in Human Nutrition and Management of Type 2 Diabetes." *Molecules* 21 (10): 1374. <https://doi.org/10.3390/molecules21101374>.
- Mastuti, Retno. 2016. "METABOLIT SEKUNDER DAN PERTAHANAN TUMBUHAN." Jurusan Biologi, FMIPA Universitas Brawijaya.
- Murniasih, Tutik. 2003. "METABOLIT SEKUNDER DARI SPONS SEBAGAI BAHAN OBAT-OBATAN," no. 3.
- Ozcan, T., A. Akpınar-Bayizit, L. Yılmaz-Ersan, dan B. Delikanlı. 2014. "Phenolics in Human Health."

*International Journal of Chemical Engineering and Applications* 5 (5): 393–96.  
<https://doi.org/10.7763/IJCEA.2014.V5.416>.

- Rachmayanti, Aprilya Sri, Yuri Utami, Suci Fitriani Sammulia, Khairuddin, Hamdayani Lance Abidin, Reny Syahrani, Hariyanti Muthma'innah Mashar, dkk. 2023. *Metabolit Sekunder*. Jl.Rajawali, G. Elang 6, No 3, Drono, Sardonoharjo, Ngaglik, Sleman Jl.Kaliurang Km.9,3 – Yogyakarta 55581: PENERBIT FUTURE SCIENCE.
- Song, Xinfang, Mingyu Dong, dan Min Liu. 2022. "PyMiner: A method for metabolic pathway design based on the uniform similarity of substrate-product pairs and conditional search." *PLoS ONE* 17 (4): e0266783.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0266783>



**apt. Yuri Pratiwi Utami., S.Farm., M.Si.** lahir di Ujungpandang, pada 7 Oktober 1988. Ia tercatat sebagai lulusan Fakultas Farmasi Universitas Muslim Indonesia (S1 Farmasi). Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin (Profesi Apoteker & S2 Farmasi). Wanita yang kerap disapa Yuri ini adalah anak dari pasangan Dr. Ir. Muh. Usman Asri.,M.Si (ayah) dan Nuraeni Nudju (ibu). Yuri Pratiwi Utami seorang akademisi/ dosen di bidang Biologi Farmasi. Apoteker Penanggung Jawab di Apotek Sentosa Farma. Yuri aktif sebagai editor buku, reviewer jurnal, dan tim media Nasional yakni jurnalis di Ikatan Apoteker Indonesia, Selain itu aktif di beberapa organisasi baik profesi maupun non profesi diantaranya PD IAI SULSEL, Pengurus Apoteker Tanggap Bencana, Pengurus Penyuluh Antinarkoba, Pengurus Penyuluh AntiTBC, Pengurus Pendamping PPH, HIASKOS, HIMASTRA, dan HISFARIN PD IAI SULSEL. DPD Perkumpulan Ahli dan Dosen Republik Indonesia (ADRI) SULSELBAR, OBKESINDO SULSEL dan DPD IWAPI SULSEL



# BAB 4

## ALKALOID: SUMBER, STRUKTUR, DAN AKTIVITAS FARMAKOLOGIS



*Syachriyani*

**E-mail: [aniani110497@gmail.com](mailto:aniani110497@gmail.com)**

### PENDAHULUAN

Penemuan obat dari sumber alami sangat dibutuhkan untuk menghasilkan portofolio obat yang lebih beragam untuk penggunaan manusia. Produk alami lebih mungkin menyerupai metabolit endogen dan zat antara biosintesis dibandingkan dengan senyawa sintesis yang dapat dikenali sebagai substrat oleh

transporter aktif. Meskipun ada perubahan dalam strategi penemuan dan terutama munculnya obat-obatan yang berasal dari biologi molekuler, masih ada kebutuhan untuk mengembangkan obat-obatan berbasis produk alami yang telah menunjukkan keberhasilan besar sebagai suatu strategi. Kebangkitan minat terhadap produk alami bioaktif, didorong oleh pengembangan yang sangat proaktif di bidang pengobatan tradisional (etnofarmakologi) serta potensinya dalam penemuan obat. Salah satu sumber daya alam utama yang penting untuk penemuan dan pengembangan obat adalah alkaloid. Alkaloid membentuk sekitar 20% metabolit sekunder yang diketahui dan ditemukan dalam tumbuhan. Alkaloid baru dengan berbagai aktivitas biologis kontemporer terus diisolasi dan dikarakterisasi. Alkaloid berperan penting dalam pengobatan manusia dan pertahanan alami organisme sebagai metabolit yang signifikan secara biologis dalam cara kerja dan aplikasinya.

## **SEJARAH ALKALOID**

Kata “alkaloid” pertama kali dicetuskan oleh ahli kimia Jerman Carl FW Meissner pada tahun 1819, yang berasal dari nama Arab al-qali, yang dikaitkan dengan tanaman tempat soda pertama kali diisolasi dan definisi tradisional alkaloid menekankan pada rasa pahit, sifat basa, asal tanaman, dan aktivitas fisiologisnya. Adanya setidaknya satu atom nitrogen merupakan ciri kimia umum dari alkaloid (eguchi et al., 2019). Alkaloid merupakan golongan senyawa metabolit sekunder yang bersifat basa dengan satu atau lebih atom nitrogen yang umumnya berada dalam gabungan sistem siklik (Maisarah et al., 2023).

Kemajuan dalam kimia dan farmakologi selama abad ke-19 dan ke-20 menyebabkan penemuan dan sintesis beberapa alkaloid baru, seperti nikotin, atropin, dan efedrin, yang memiliki banyak manfaat medis sebagai penghilang rasa sakit, stimulan dan relaksan. Pada pertengahan abad ke-20, penemuan alkaloid dengan efek psikedelik, seperti psilocybin dan lsd, meningkatkan popularitas alkaloid. Namun beberapa alkaloid disalah gunakan sebagai obat terlarang, misalnya kokain. Sejumlah alkaloid terlalu beracun untuk penggunaan terapeutik apa pun, misalnya coniine dan strychnine. Oleh karenanya perlu untuk mengetahui sumber, struktur dan aktifitas farmakologis dari alkaloid.

## **PENGETIAN ALKALOID**

Alkaloid adalah kumpulan komposit kimia yang terbentuk secara alami, yang biasanya terdiri dari atom nitrogen basa. Alkaloid mungkin juga mengandung beberapa senyawa netral atau asam lemah. Beberapa senyawa sintetis juga dianggap sebagai alkaloid. Selain karbon, nitrogen, atau hidrogen, alkaloid dapat terdiri dari belerang dan bromin, fosfor, atau klorin (Prasanta Deya et al.,2020).

## **SUMBER ALKALOID**

Alkaloid merupakan zat organik yang terbentuk secara alami, sebagian besar senyawa alkaloid bersumber dari tumbuh - tumbuhan, terutama angiospermae. Lebih dari 20% spesies angiospermae mengandung alkaloid. Alkaloid dapat juga ditemukan pada ganggang laut, tanaman yang mengandung biji seperti buah beri, bunga, daun, ranting, akar dan kulit batang. Alkaloid umumnya ditemukan dalam kadar yang kecil dan harus dipisahkan dari campuran senyawa yang rumit yang berasal dari jaringan tumbuhan (Ningrum et al., 2017).

## **KLASIFIKASI ALKALOID**

### 1. Klasifikasi Berdasarkan Biogenesis

Alkaloid sangat beraneka ragam mulai dari asal usul botani dan biokimia maupun dalam struktur dan efek farmakologinya. Alkaloid dapat diklasifikasikan berdasarkan prekursor molekul, struktur, dan asal-usulnya atau jalur biologis yang digunakan untuk mendapatkan molekul menurut persepsi struktural.

Terdapat tiga jenis alkaloid adalah sebagai berikut: alkaloid sejati, protoalkaloid dan pseudoalkaloid. Alkaloid sejati dan protoalkaloid berasal dari asam amino, sedangkan pseudoalkaloid tidak termasuk turunan asam amino.

#### a. Alkaloid sejati

Alkaloid sejati adalah alkaloid yang dibuat dari asam amino dan memiliki cincin heterosiklik bernitrogen. Alkaloid ini memiliki aktivitas biologis yang kuat dan sangat reaktif. Banyak di antaranya berbentuk kristal, berkonjugasi dengan asam dan membentuk garam yang larut dalam air. Hampir semua

alkaloid sejati memiliki rasa pahit dan padat, kecuali nikotin, yang merupakan cairan berwarna coklat.

b. Protoalkaloid

Alkaloid jenis ini mengandung atom nitrogen yang bukan bagian dari sistem cincin heterosiklik, tetapi berasal dari asam amino. Prekursor utama alkaloid ini adalah l-triptofan dan l-tirosin. Alkaloid sederhana membentuk struktur kelompok kecil ini. Alkaloid utama jenis ini adalah hordenin, yohimbin, dan meskalin. Senyawa ini digunakan untuk pengobatan berbagai penyakit, seperti penyakit mental, nyeri, dan neuralgia.

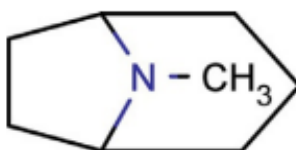
c. Pseudoalkaloid

Pseudoalkaloid tidak berasal secara langsung dari asam amino; sebaliknya, pseudoalkaloid terhubung dengan jalur asam amino yang melalui reaksi aminasi atau transaminasi dari prekursor atau postkursor asam amino. Pseudoalkaloid juga dapat dihasilkan oleh prekursor non-asam amino. Fenilalanin atau asetat dapat menjadi sumber prekursor ini. Pseudoalkaloid yang sangat umum termasuk kafein, efedrin, dan kapsaisin.

2. Klasifikasi Berdasarkan Struktur Cincin

Berdasarkan keberadaan inti heterosiklik basa dalam struktur yang merupakan klasifikasi yang paling luas.

a. Alkaloid Tropana

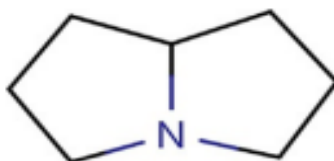


Gambar 4.1. Struktur Dasar Inti tropan

Alkaloid Tropana memiliki inti tropan ( $C_4N$ ), banyak ditemukan dalam famili *solanaceae* yang berasal dari ornitin dan asetoasetat. Berdasarkan strukturnya, Prekursor alkaloid jenis ini adalah pirolin. Sebagian besar adalah ester trihidroksitropana mono, di, atau trihidroksitropana yang memiliki berbagai jenis susunan hidroksilasi. Karena efek farmakologisnya yang

kuat, kokain, atropin, skopolamin, dan turunannya telah dipelajari secara luas sejak abad ke-19.

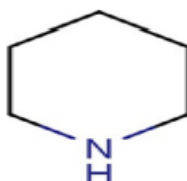
b. Alkaloid Pirolizidin



Gambar 4.2. Struktur Dasar Inti Pirolizidin

Ciri khas dari kelompok alkaloid ini adalah inti pirolizidina. Alkaloid ini ditemukan pada tanaman Asteraceae dan Fabaceae. Sebagian besar alkaloid pirolizidina ditemukan pada tanaman dalam bentuk N-oksida, yang kehilangan fungsinya selama proses isolasi. Banyak penelitian yang mengkaji alkaloid karena efek toksiknya, terutama kerusakan hati. Alkaloid ini masuk ke dalam rantai makanan dan menjadi antifeedant bagi hewan yang memakannya. Salah satu alkaloid yang populer dari jenis ini adalah senecionine.

c. Alkaloid Piperidin



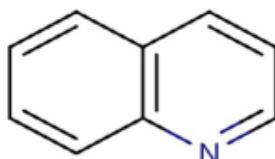
Gambar 4. 3. Struktur Dasar Inti Piperidin

Sistem cincin utama kelompok alkaloid ini adalah inti piperidin yang memiliki ciri utama yaitu senyawa monosiklus dengan inti C5N.

Piperidin adalah alkaloid turunan lisin, tetapi beberapa alkaloid piperidin juga berasal dari asetoasetat, yang mirip dengan alkaloid pirolidin sederhana. Salah satu alkaloid penting dalam kategori ini adalah lobanin. Adanya bau merupakan ciri umum alkaloid piperidin.

Senyawa ini menimbulkan neurotoksisitas kronis. Banyak di antaranya berasal dari tanaman.

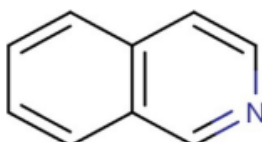
d. Alkaloid Kuinolon



Gambar 4.4. Struktur Dasar Inti Kuinolon

Jenis alkaloid yang mengandung inti kuinolon ini hanya ditemukan pada kulit tanaman Cinchona.. Namun, berbagai kuinolina heteroaromatik sederhana juga ditemukan dari berbagai sumber laut. yang termasuk 4,8-kuinolinadiol dari tinta cephalopoda dan 2-heptyl-4-hydroxyquinoline dari pseudomonad laut. Kinkonina, kinkonidina, kinina, dan kinidina adalah alkaloid utama dari kelompok ini.

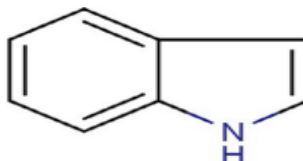
e. Alkaloid Isoquinolon



Gambar 4.5. Struktur Dasar Inti Isoquinolon

Alkaloid isoquinoline adalah kelompok alkaloid yang sangat besar dan banyak ditemukan pada tumbuhan tingkat tinggi, namun hanya sedikit alkaloid laut isoquinoline. Inti isoquinoline adalah sifat struktural utama. Kelompok alkaloid ini memiliki banyak manfaat dibidang kesehatan seperti antivirus, antijamur, antikanker, antioksidan, antispasmodik, dan penghambat enzim.

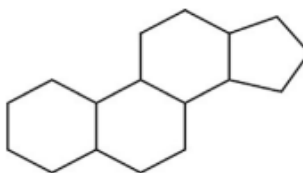
f. Alkaloid Indol



Gambar 4.6. Struktur dasar Inti Indol

Alkaloid ini adalah kelompok alkaloid triptofan terbesar dan paling menarik. Kelompok alkaloid ini termasuk turunan triptamin sederhana (di mana rantai etanamina telah dihilangkan), karbazol (di mana satu atau lebih residu prenil digabungkan dengan triptamin), dan lainnya di mana integrasi unit monoterpenoid atau diterpenoid biasa terjadi. Polihalogenasi adalah karakteristik umum alkaloid ini dan diklasifikasikan lebih lanjut sebagai berikut: alkaloid indol sederhana (seperti, Aplysinopsin, Gramine), bisindoles (seperti, Indirubin, 6,6'-Dibromoindigotin), alkaloid triptamin sederhana (seperti, Tryptamine), alkaloid siklotriptamin (seperti, Physostigmine), alkaloid quinazolinocarbazole (seperti, Rutaecarpine), alkaloid  $\beta$ -karbolin (seperti, Harman), alkaloid karbazol (seperti, Ekeberginine), alkaloid indolonaphthyridine (seperti, Canthin-6-one), alkaloid ergot (misalnya, ergotamin).

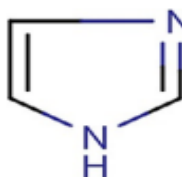
g. Alkaloid steroid



Gambar 4.7. Struktur dasar Inti Steroid

Ciri khas alkaloid jenis ini adalah sistem cincin 1,2-siklopentana fenantrena. Alkaloid ini biasanya berasal dari tumbuhan tingkat tinggi seperti Liliaceae, Solanaceae, Apocynaceae, dan Buxaceae, tetapi beberapa juga berasal dari amfibi. Berbagai jenis aminopregnana adalah jenis paling sederhana dari berbagai sub tipe alkaloid ini. Jenis alkaloid steroid lainnya adalah jenis Salamandra (misalnya, cycloneosamandione), jenis jerveratrum (misalnya, jervine), jenis spirosolane (misalnya, soladulcidine), jenis solanidine (misalnya, rubijervine), jenis cerveratrum (misalnya, 3,6-cevanediol), jenis conanine (misalnya, didymeline), jenis Buxus (misalnya, cyclobuxine), jenis pregnane (misalnya, 20 $\alpha$ -dimethylamino-3 $\beta$ -senecioylamino-16 $\beta$ -hydroxy-pregn-5-ene), cephalostatins/ritterazines (misalnya, ritterazines a), alkaloid steroid lain-lain (misalnya, bufotoxin).

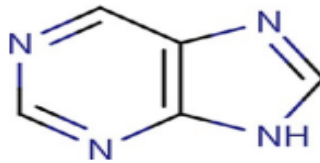
#### h. Alkaloid Imidazol



Gambar 4.8. Struktur Dasar Inti Steroid

Struktur cincin imidazol adalah ciri khas dari jenis alkaloid ini. Cincin alkaloid imidazol ini telah dibuat sebelumnya pada tahap prekursor, sehingga tidak termasuk dalam prosedur transformasi struktur. Jenis alkaloid ini memiliki banyak contoh struktural yang berbeda, terutama di antara alkaloid laut dan mikroba yang menunjukkan berbagai aktivitas biologis dan potensi farmasi yang signifikan. Secara farmasi, alkaloid imidazol yang paling penting adalah pilokarpin.

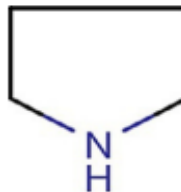
i. Alkaloid Purin



Gambar 4.9. Struktur Dasar Inti Purin

Purin adalah basa nitrogen dari nukleotida, yang membentuk DNA dan RNA yang terdiri dari gula pentosa dan cincin purin, serta basa lain, pirimidin. Sebagian besar alkaloid purin adalah alkaloid tumbuhan, seperti kafein, teofilin, dan teobromin. Meskipun paling umum dianggap sebagai alkaloid tumbuhan, alkaloid ini juga dapat berasal dari organisme laut dengan purin tersubstitusi (seperti Phidolopin) dan berbagai alkaloid terpenoid-purin, seperti garis usia dan lainnya.

j. Alkaloid Pirolidin



Gambar 4.10. Struktur dasar inti Piropidin

Inti alkaloid pirolidina (kerangka C<sub>4</sub>N) adalah inti pirolidina. Banyak alkaloid pirolidina berasal dari tumbuhan. Alkaloid jenis ini termasuk higrin (dibuat dari ornitin), fisina (di mana cincin pirolidina terlibat dalam inti flavon), dan brevicolline (di mana ia terikat pada unit karbolin).

### **AKTIVITAS FARMAKOLOGIS ALKALOID**

Efek fisiologis alkaloid telah menjadikannya senyawa penting dalam pengobatan. Alkaloid digunakan sebagai obat penghilang

rasa sakit, stimulan, pelemas otot, obat penenang, anestesi, antimalaria, antimikroba, antidiabetes, antikanker, anti-HIV, antioksidan, dll.

1. Proaporfin dan crotsparine yang diisolasi dari *Cocculus sparciflorus* menunjukkan hasil yang signifikan aktivitas hipotensi dan antikanker.
2. Homoeritrin yang diisolasi dari batang *Galipea bracteata* menunjukkan aktivitas moluskisida.
3. Taxol dianggap sebagai obat sitostatik, diterapkan untuk pengobatan kanker paru-paru, kanker payudara, kanker leher dan kanker ovarium kanker.
4. Nikotin yang diisolasi dari *Nicotiana tabacum* dari keluarga Solanacea, digunakan sebagai insektisida dalam bentuk nikotin sulfat, relaksan, antispasmodik, diskusien dan diuretik.
5. Kokain obat narkotika yang membuat ketagihan, berasal dari dedaunan *Erythroxyton coca* yang digunakan sebagai stimulan dan obat bius lokal dan pengobatan gejala GI (Novak et al., 1984).
6. Kina merupakan alkaloid dengan rasa pahit yang diekstrak dari *Cinchona ledgeriana* terkenal dengan aktivitas antimalaria, babesiosis, gangguan miotonik, demam, relaksasi kejang, neuralgia.
7. Morfin adalah obat yang disintesis dari *Papaver somniferum* L. Dan berkhasiat sebagai obat penghilang rasa sakit yang kuat, sering diberikan kepada pasien yang sakit parah, diare, antispasmodik, ekspektoran dan antitusif,
8. Heroin adalah turunan sintetis dari morfin yang sangat adiktif. *Papaverine* diisolasi dari *Papaver somniferum* memiliki efek relaksasi pada otot polos usus dan saluran bronkial dan pembuluh darah.
9. Aconitin (*Aconitum napellus* L.) tersebar luas diseluruh jaringan hewan dan tumbuhan digunakan untuk pengobatan rematik, neuralgia, linu panggul, menurunkan demam, radang paru-paru, radang tenggorokan, serta sebagai agen antivirus.
10. Ajmalin berasal dari *Rauvolfia serpentina* (L.) Benth. Ex kurz sebagai agen antiaritmia, digunakan untuk pengobatan hipertensi, kegilaan dan kontraksi rahim.

11. Berberins berasal dari *Berberis vulgaris* L. BERkhasiat sebagai antikanker, antiinflamasi, antioksidan, pengobatan iritasi mata, aids, hepatitis.
12. Kafein disintesis dari *Theobroma cacao* L. memiliki khasiat sebagai bahan tambahan makanan, emolien, pengobatan angina, pengobatan hipertensi, pengobatan apnea neonatal dan atopik infeksi kulit
13. Atropin berasal dari *Atropa bella-donna* L. Digunakan sebagai antispasmodik, antiparkinson, obat sikloplegik untuk mengobati tukak lambung, meredakan kolik usus, agen pelebar pupil.
14. Kodein berasal dari *Papaver somniferum* L. sebagai antitusif, analgesik, antioksidan, antimutagenik, dan efek antikarsinogenik.
15. Sinkonidin berasal dari *Cinchona tucujensis* H.Karst. Digunakan sebagai pengobatan demam, pengobatan malaria, meningkatkan refleks, epileptiform, kejang.
16. Kolkisin berasal dari *Colchicum autumnale* L. Untuk pengobatan amiloidosis akut, encok, digunakan dalam produk dermatologis, sebagai surfaktan, bukan bahan aktif farmasi.
17. Dietanolamina digunakan dalam produk dermatologis, sebagai surfaktan, bukan bahan aktif farmasi.
18. Emetin , sumber dari alkaloid ini yaitu *Alangium lamarckii* Thwaites. Emetin digunakan sebagai obat muntah, obat cacing, pencahar, amoebiasis usus, dan obat ekspektoran.
19. Efedrin berasal dari *Ephedra distachya* L. dan berkhasiat sebagai agen antivirus, pengobatan alergi, dekonjestan hidung dan bronkodilator.
20. Ergometrin berasal dari *Claviceps purpurea* var. *purpurea* (Fr.) Tul. Serta berkhasiat sebagai pengobatan migrain, pengobatan penyakit parkinson, agen antitumor, menghentikan pendarahan pasca melahirkan/pasca aborsi.
21. Ergotamin berasal dari *Claviceps purpurea* var. *purpurea* (Fr.) Tul DAN digunakan untuk mengobati migrain, penyakit parkinson, antitumor, pengobatan migraine.
22. Hiosin berasal dari *Datura stramonium* L dan memiliki khasiat sebagai analgesik, anthelmintik dan antiinflamasi, dan meredakan mabuk perjalanan.

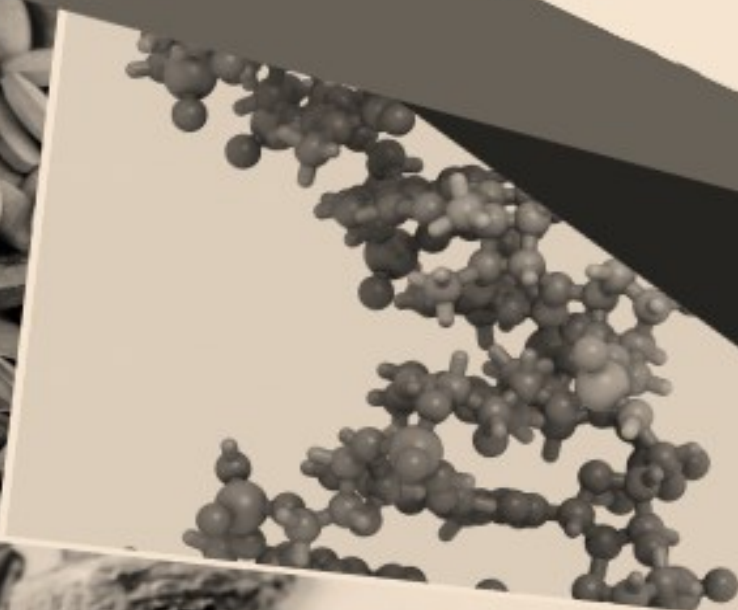
23. Hidrastin berasal dari tanaman *Corydalis fimbriifera* Korsh, digunakan sebagai pengobatan untuk depresi, hipertensi, kejang usus, dan gangguan gastrointestinal.
24. Hiosiamin, sumber dari jenis alkaloid ini adalah *Hyoscyamus niger* L. dan digunakan sebagai penghilang rasa sakit, sedatif, diuretik, antispasmodik, antiparkinson, dan obat sikloplegik.
25. Lobelin, berasal dari *Lobelia inflata* L. memiliki khasiat sebagai antispasmodik, stimulan pernapasan, anti merokok, asma, dan batuk.
26. Narceine berasal dari *Papaver somniferum* L. digunakan sebagai obat antispasmodik, ekspektoran, antitusif dan obat penekan batuk.
27. Noskapiin berasal dari *P. somniferum* digunakan sebagai antispasmodik, ekspektoran, antitusif dan obat penekan batuk.
28. Papaverine berasal dari *P. somniferum* dan digunakan sebagai antispasmodik, ekspektoran, antitusif, vasodilator dan gangguan gastrointestinal.
29. Pilocarpin berasal dari *Pilocarpus microphyllus* Stapf ex Wardlew dan berkhasiat sebagai tonik rambut, epilepsi, pengobatan gangguan GI, gangguan miotik dalam pengobatan glaukoma dan kusta
30. Kuinidin berasal dari *Cinchona officinalis* L. dan berkhasiat sebagai pengobatan demam, relaksasi kejang, neuralgia ventrikular dan aritmia supraventrikular, malaria, dan kram.
31. Resinamina berasal dari *R. serpentine* memiliki khasiat sebagai hipnotis, meningkatkan kontraksi urin, mengobati luka, gatal, dan hipertensi.
32. Reserpin berasal dari *R. serpentina* memiliki khasiat sebagai hipnotis, meningkatkan kontraksi urin, mengobati luka, gatal, hipertensi, dan obat psikosis.
33. Sanguinarine berasal dari *Sanguinaria canadensis* L. berkhasiat sebagai pengobatan demam, rematik, ekspektoran, dan agen antiplak.
34. Striknin berasal dari *Strychnos wallichiana* steud. ex A.DC. dan digunakan sebagai pengobatan kusta, penawar rabies, pengobatan borok, pengobatan rematik, dan gangguan mata.

35. Sinefrin berasal dari *Citrus x aurantium* L. serta memiliki khasiat sebagai agen vasokonstriktor, konjungtiva, dekongestan, penurunan berat badan, penekan nafsu makan, dan mual.
36. Teobromin berasal dari *Theobroma cacao* L. digunakan sebagai emolien, pengobatan angina, hipertensi, asma, dan agen diuretik.
37. Teofilin berasal dari *Camellia sinensis* (L.) Kuntze dan memiliki kegunaan sebagai pencegahan kanker, menurunkan kolesterol, anti-parkinson, asma, dan bronkospasme.
38. Turbokuranin berasal dari *Chondrodendron tomentosum* Ruiz dan memiliki khasiat sebagai obat edema, batu ginjal, penyakit ginjal kronis, infeksi saluran kemih, dan relaksan otot.
39. Vinblastin berasal dari *Catharanthus roseus* (L.) G. Don memiliki khasiat sebagai antikanker, agen hipoglikemik, obat emesis, penyakit hodgkin, kanker testis, dan pengobatan kelainan darah.
40. Vinkamin berasal dari *Vinca minor* L. dan digunakan sebagai pengobatan arteriosklerosis, demensia, dan sebagai stimulan serebral.
41. Vinkristin berasal dari *Catharanthus roseus* (L.) G. Don dan memiliki khasiat sebagai antikanker, agen hipoglikemik, obat emesis, dan limfoma burkitt.
42. Yohimbin berasal dari *Corynanthe johimbe* K. Schum dan digunakan sebagai stimulan otak, anti-diuretik, anestesi lokal, afrodisiak, saluran kencing, dan inkontinensia

- Eguchi, r., ono, n., hirai morita, a., katsuragi, t., nakamura, s., huang, m., altaf-ul-amin, m., & kanaya, s. (2019). Classification of alkaloids according to the starting substances of their biosynthetic pathways using graph convolutional neural networks. *Bmc bioinformatics*, 20(1), 1–13. <https://doi.org/10.1186/s12859-019-2963>
- Maisarah, m., chatri, m., & advinda, l. (2023). Karakteristik dan fungsi senyawa alkaloid sebagai antifungi pada tumbuhan. *Jurnal serambi biologi*, 8(2), 231–236.
- Ningrum, R., Purwanti, E., & Sukarsono, S. (2017). Alkaloid compound identification of *Rhodomyrtus tomentosa* stem as biology instructional material for senior high school X grade. *JPBI (Jurnal Pendidikan Biologi Indonesia)*, 2(3), 231–236. <https://doi.org/10.22219/jpbi.v2i3.3863>
- Novak m., salemink c. A. And khan i., j. *Ethnopharmacol.*, 10, 261, 1984.
- Prasanta deya, amit kundua, a. K., & meenakshi guptac, byung mu leea, tejendra bhaktad, suvakanta dashd, h. S. K. (2020). Analysis of alkaloids (indole alkaloids, isoquinoline alkaloids, tropane alkaloids) prasanta. In *kaos gl dergisi* (vol. 8, issue 75).



**apt Syachriyani, M.Si** lahir di Pinrang, pada 11 April 1977. Ia tercatat sebagai lulusan Universitas Pancasakti Makassar (S1), dan Universitas Hasanuddin (Profesi apoteker dan S2). Wanita yang kerap disapa Ani ini adalah anak dari pasangan Syachrir Dachlan (ayah) dan Muhaiyang (ibu).



## **BAB 5 FLAVANOID DAN POLIFENOL : ANTIOKSIDAN ALAMI**



*Andi Armisman Edy Paturusi*

**E-mail: [armisman@gmail.com](mailto:armisman@gmail.com)**

### **PENDAHULUAN**

Perubahan pola hidup masyarakat telah berkontribusi pada timbulnya berbagai penyakit degeneratif. Beberapa penyakit degeneratif memiliki kaitan yang erat dengan radikal bebas. Kehadiran radikal bebas dalam tubuh manusia tidak selalu berkontribusi pada efek negatif, asalkan berada dalam jumlah yang

wajar. Namun, ketika konsentrasinya tinggi dalam tubuh, hal ini dapat mengarah pada stres oksidatif, yang berpotensi menimbulkan kerusakan oksidatif pada komponen sel, jaringan, dan organ. (Alyawati N, 2021)

Reaksi radikal bebas terhadap molekul lain dapat terjadi secara berkesinambungan, menginduksi reaksi berantai, jika fenomena ini berlangsung tanpa henti, dapat menghasilkan berbagai gangguan kesehatan di antaranya: kanker, penyakit jantung dan pembuluh darah, pikun, katarak, penuaan dini, serta penurunan fungsi kognitif. (Pangemanan D A., 2020).

Sumber radikal bebas dapat diperoleh dari berbagai faktor seperti polusi udara, konsumsi alkohol, penggunaan rokok, paparan radiasi sinar ultraviolet, serta beberapa jenis obat-obatan tertentu, sinar X, dan terapi kemoterapi. Sumber lain radikal bebas berasal dari pengolahan makanan, seperti menggoreng, membakar, atau memanggang, serta penggunaan minyak goreng yang mencapai warna coklat dan hitam. Untuk mengatasi permasalahan tersebut, diperlukan suatu penangkal, yaitu antioksidan. Senyawa antioksidan berperan dalam menetralkan efek radikal bebas dengan cara menghambat reaksi oksidasi yang berlebihan di dalam tubuh.

Senyawa antioksidan memiliki berbagai aktivitas diantaranya sebagai antivirus, antiinflamasi, dan antikanker. Senyawa yang dikenal sebagai antioksidan alami adalah senyawa polifenol merupakan senyawa yang sering dijumpai dalam tumbuhan dan tergolong sebagai salah satu komponen esensial. Salah satu kelompok polifenol yang paling terkenal adalah flavonoid. Senyawa ini secara khusus terakumulasi di bagian tanaman yang dapat dikonsumsi, terutama pada buah-buahan dan sayuran. Flavonoid berperan penting dalam memberikan warna merah dan biru tua pada buah beri, serta warna oranye dan kuning pada buah jeruk. Di dalam tubuh manusia, mereka berfungsi dengan cara yang serupa dengan vitamin. (Brodowska, 2017)

## **RADIKAL BEBAS**

Radikal bebas dapat didefinisikan sebagai atom, molekul, atau fragmen molekul yang memiliki satu atau lebih elektron tidak berpasangan dalam orbital atom atau molekul tersebut. Fenomena ini memainkan peran penting dalam berbagai reaksi kimia dan proses biologis. Secara umum, diperkirakan bahwa antara 10.000 hingga 20.000 radikal bebas menyerang setiap sel setiap harinya.

Beberapa di antaranya memiliki peran positif bagi kesehatan, memungkinkan tubuh manusia untuk melawan peradangan, membunuh bakteri, serta mengontrol otot polos yang mengatur fungsi organ dalam dan sistem pembuluh darah. Di sisi lain, radikal bebas memiliki peran yang signifikan dalam patogenesis berbagai penyakit, seperti penyakit jantung, diabetes mellitus, serta penyakit Alzheimer dan Parkinson. Kondisi ini dapat menjadi masalah serius ketika radikal bebas diproduksi dalam jumlah besar atau tanpa pengendalian yang tepat, berkontribusi pada kanker, radang sendi, dan proses penuaan.

Spesies Oksigen Reaktif (ROS) dan Spesies Nitrogen Reaktif (RNS) merupakan radikal bebas yang dihasilkan secara fisiologis dalam tubuh manusia. Keduanya memiliki berbagai jenis:

1. Spesies Oksigen Reaktif (ROS) : Superoxide ( $O_2^-$ ), Hydrogen peroxide ( $H_2O_2$ ), Hydroxyl radical (HO), Peroxyl radical ( $RO_2$ ), Alkoxyl radical (RO), Hydroperoxyl radical ( $HO_2$ ), Singlet oxygen ( $^1O_2$ ), dan Ozone ( $O_3$ )
2. Nitrogen Reaktif (RNS) : Nitric oxide (NO), Nitrogen dioxide ( $NO_2$ ), Nitrous acid ( $HNO_2$ ), Dinitrogen tetroxide ( $N_2O_4$ ), Dinitrogen trioxide ( $N_2O_3$ ), Peroxynitrite (ONOO), Peroxynitrous acid (ONOOH), Alkyl peroxynitrites (ROONO), Nitronium cation ( $NO_2^+$ ), dan Nitryl chloride ( $NO_2Cl$ )

Pembentukan radikal bebas di dalam tubuh adalah proses yang berlangsung secara terus-menerus dan tak terhindarkan oleh sistem biologis manusia. Fenomena ini menggaris bawahi pentingnya pemahaman mengenai keseimbangan oksidatif dalam menjaga kesehatan. Sistem kekebalan tubuh, proses metabolisme, stres, faktor diet, faktor lingkungan, paparan toksin, dan beberapa obat berkontribusi terhadap pembentukan radikal bebas. (Qazi A M., 2018).

Secara rutin, sel-sel manusia dapat menghasilkan Reactive Oxygen Species (ROS) sebagai bagian integral dari proses metabolisme. Ketika produksi radikal bebas dalam tubuh melebihi kapasitas pertahanan yang dimiliki, hal ini dapat mengakibatkan stres oksidatif. Stres oksidatif terjadi akibat ketidakseimbangan antara radikal bebas dan antioksidan endogen. Radikal bebas di dalam tubuh manusia terbentuk bukan hanya sebagai hasil metabolisme sel yang normal, tetapi juga dapat ditimbulkan oleh paparan polusi udara, asap kendaraan, asap rokok, dan berbagai faktor lingkungan lainnya. Radikal bebas memiliki sifat yang

sangat reaktif dan cenderung tidak stabil. Reaksi yang ditimbulkannya dapat memicu reaksi berantai yang berpotensi merusak struktur sel.

Senyawa oksigen dan nitrogen reaktif dihasilkan secara endogen melalui berbagai proses, termasuk reaksi oksidan otomatis, aktivitas xantin oksidase (XO), siklus redoks, reaksi oksidatif dalam sel fagosit, serta proses inflamasi dan reaksi sitokrom P450. (Sanchse N F S., 2019)

**Tabel 5.1. Radikal Bebas yang Dihasilkan Oleh Sistem Biologis Tubuh**

Jenis	Sumber	Fungsi
$O_2^-$	Proses enzimatik, reaksi oksidasi dan reaksi transfer elektron non-enzimatik	Dapat berfungsi sebagai agen pereduksi untuk kompleks besi, seperti sitokrom-c, serta sebagai zat pengoksidasi yang mengoksidasi asam askorbat dan $\alpha$ -tokoferol.
$HO_2^-$	Protonasi $O_2$	$HO_2^-$ memulai proses peroksidasi asam lemak. Proses ini merupakan langkah penting dalam metabolisme lipid yang berpotensi menghasilkan senyawa reaktif.
$HO^\cdot$	$H_2O_2$ menghasilkan $HO^\cdot$ melalui reaksi Fenton yang dikatalisis oleh logam.	$HO^\cdot$ berinteraksi dengan molekul organik maupun anorganik, mencakup molekul-molekul penting seperti DNA, protein, lipid, dan karbohidrat.
$NO^\cdot$	Aksi nitrat oksida sintase melibatkan arginin sebagai substrat dan NADPH sebagai	Nitrat oksida ( $NO^\cdot$ ) berfungsi sebagai pembawa pesan kedua intraseluler yang

Jenis	Sumber	Fungsi
	sumber elektron.	merangsang guanylate cyclase dan protein kinase, serta berperan dalam relaksasi otot polos di dalam pembuluh darah
$\text{NO}_2$	Protonasi $\text{ONOO}^-$ atau fragmentasi homolitik $\text{ONOOCO}_2$	Radikal ini berperan dalam mekanisme penurunan kadar antioksidan seperti askorbat dan $\alpha$ -tokoferol dalam plasma.
$\text{ONOO}^-$	Reaksi $\text{O}_2$ dengan $\text{NO}^-$	$\text{ONOO}^-$ adalah pengoksidasi dan nitrasi yang kuat pada residu metionin dan tirosin dalam protein dan mengoksidasi DNA untuk membentuk nitroguanin
$\text{CO}_3^-$	Perantara reaksi superoksida dismutase (SOD) $\text{Cu}^{2+}$ dan $\text{OH}^-$ berinteraksi dengan bikarbonat, menghasilkan ion karbonat ( $\text{CO}_3^{2-}$ ).	Ion karbonat ini kemudian berperan dalam proses oksidasi biomolekul, termasuk protein dan asam nukleat.
$\text{ONOOCO}_2^-$	Aditif peroksinitrit $\text{CO}_2$ dihasilkan melalui reaksi $\text{ONOO}^-$ dengan $\text{CO}_2$ .	Anion ini berperan dalam mendorong nitrasi tirosin pada fragmen oksihemoglobin melalui jalur FR.

Radikal bebas memicu berbagai reaksi dalam metabolisme yang berpotensi menyebabkan kerusakan sel.

1. Pada lipid membran tak jenuh ganda, radikal bebas dapat mengganggu fluiditas dan menyebabkan lisis sel melalui peroksidasi lipid.

2. Dalam glikosida, mereka mengubah fungsi seluler yang berkaitan dengan aktivitas interleukin serta pembentukan prostaglandin, hormon, dan neurotransmitter.
3. Selain itu, dalam protein, radikal bebas dapat menyebabkan inaktivasi dan denaturasi, sementara dalam asam nucleat, modifikasi basa oleh radikal bebas berkontribusi pada mutagenesis dan karsinogenesis. (Sanchse N F S., 2019)

Dampak radikal bebas ini menunjukkan pentingnya suatu antioksidan untuk pencegahan dan pengobatan yang lebih efektif.

## **ANTIOKSIDAN**

Senyawa antioksidan dapat didefinisikan sebagai senyawa yang berfungsi sebagai donor elektron. Dengan kemampuan ini, antioksidan memainkan peran penting dalam melindungi sel-sel tubuh dari kerusakan oksidatif. Secara biologis, antioksidan dapat didefinisikan sebagai senyawa yang memiliki kemampuan untuk menangkal atau meredam dampak negatif yang ditimbulkan oleh oksidan. Senyawa-senyawa ini berperan penting dalam melindungi sel-sel tubuh dari kerusakan oksidatif. Antioksidan berfungsi dengan mendonorkan satu elektronnya kepada senyawa oksidan, sehingga aktivitas senyawa oksidan tersebut dapat terhambat.

Antioksidan memainkan peran penting dalam melindungi sel-sel tubuh dari kerusakan yang disebabkan oleh radikal bebas. Antioksidan sangat penting bagi tubuh, berfungsi sebagai pelindung dari serangan radikal bebas. Tanpa keberadaan antioksidan, sel-sel tubuh dapat mengalami kerusakan yang disebabkan oleh oksidasi. Antioksidan merupakan senyawa atau komponen kimia yang, dalam kadar tertentu, memiliki kemampuan untuk menghambat atau memperlambat kerusakan yang disebabkan oleh proses oksidasi.

Tubuh manusia tidak memiliki cadangan antioksidan yang berlebihan, oleh karena itu ketika radikal bebas terbentuk dalam jumlah yang banyak, tubuh memerlukan antioksidan eksogen untuk mengatasi masalah tersebut. Pentingnya asupan antioksidan dari sumber eksternal menjadi semakin jelas dalam menjaga keseimbangan dan kesehatan tubuh. Kekhawatiran akan potensi efek samping yang belum teridentifikasi dari antioksidan sintetik

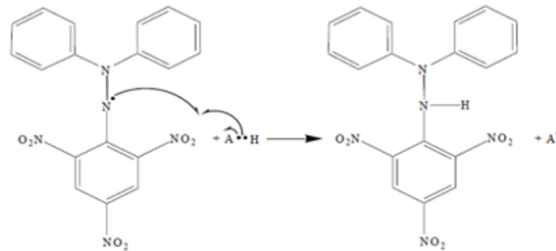
mendorong pencarian alternatif yang lebih aman, yaitu antioksidan alami.

Peningkatan pemahaman mengenai aktivitas radikal bebas telah mendorong perkembangan penggunaan senyawa antioksidan, baik dalam bidang pangan maupun dalam pengobatan. Perkembangan ini mencerminkan pentingnya peran antioksidan dalam menjaga kesehatan dan mencegah berbagai penyakit. Senyawa antioksidan berfungsi sebagai inhibitor yang digunakan untuk mengendalikan proses autooksidasi. (Sayuti K., 2015)

Mekanisme antioksidan berperan penting dalam menghambat oksidasi atau menghentikan reaksi berantai yang diakibatkan oleh radikal bebas dari lemak yang teroksidasi. Terdapat empat jenis mekanisme reaksi yang dapat dijelaskan sebagai berikut:

- a. Pelepasan hidrogen dari antioksidan,
- b. Pelepasan elektron dari antioksidan,
- c. Penambahan asam lemak ke cincin aromatik pada senyawa antioksidan,
- d. Pembentuk senyawa kompleks antara lemak dan cincin aromatik dari antioksidan. (Sayuti K., 2015)

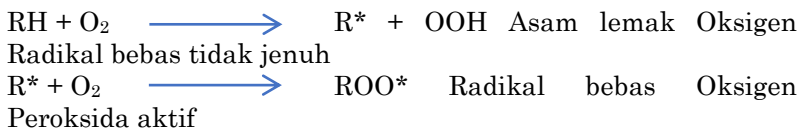
Aktivitas antioksidan dapat dilihat pada pengukuran antioksidan dengan menggunakan DPPH (*Diphenylpicrylhydrazyl*) pada spektrofotometer. Dengan menggunakan elektron tidak berpasangan (radikal) DPPH menghasilkan larutan berwarna ungu tua. Ketika larutan DPPH dicampur dengan substrat antioksidan yang memiliki kemampuan untuk menyumbangkan atom hidrogen, larutan tersebut akan mengalami bentuk tereduksi dan kehilangan warna ungu, yang menghasilkan larutan berwarna kuning. Kehilangan warna larutan sebanding dengan konsentrasi elektron antioksidan yang ditangkap oleh DPPH, dan semakin tinggi konsentrasi antioksidan, semakin berkurang warna ungu pada larutan, yang menghasilkan larutan berwarna kuning. Perubahan warna merah ke ungu membuktikan adanya aktivitas antioksidan. (Sanchse N F S., 2019)



Diphenylpicrylhydrazyl (Radikal bebas)      Diphenylpicrylhydrazyl (Non Radikal)

### Gambar 5.1. Reaksi radikal DPPH dengan Antioksidan

Sebagai contoh lain prinsip kerja antioksidan dalam menghambat proses oksidasi pada lemak dapat dijelaskan sebagai berikut:



Oksigen bebas yang terdapat di udara mampu mengoksidasi ikatan rangkap pada asam lemak yang tidak jenuh. Selanjutnya, radikal bebas yang terbentuk akan bereaksi dengan oksigen, menghasilkan peroksida aktif. Proses ini memainkan peranan penting dalam berbagai reaksi biokimia.

Apabila suatu asam lemak dalam minyak tidak mengandung antioksidan, maka peroksida aktif akan bereaksi dengan ikatan rangkap lemak. Reaksi ini dapat mengakibatkan kerusakan struktur lemak, sehingga mempengaruhi kualitas dan stabilitas minyak tersebut. Apabila ditambahkan suatu antioksidan, maka peroksida aktif akan bereaksi dengan antioksidan tersebut. Oleh karena itu, proses pembentukan radikal bebas dapat dihentikan melalui penambahan suatu antioksidan. (Sayuti K., 2015).

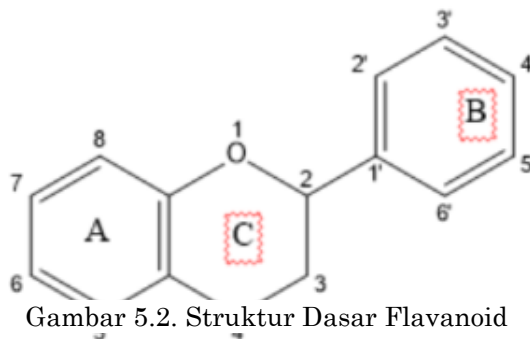
## FLAVANOID

### Senyawa Flavanoid

Flavonoid, sebagian besar merupakan metabolit sekunder yang berasal dari tumbuhan, telah lama digunakan sebagai obat tradisional dan memiliki efek terapeutik yang terbukti secara

ilmiah. Senyawa ini juga memiliki banyak manfaat bagi kesehatan sehingga berpotensi besar sebagai bahan awal pengembangan obat-obatan baru. Flavonoid dapat ditemukan secara melimpah di seluruh kerajaan tanaman. Mereka berfungsi sebagai senyawa bioaktif yang memberikan warna, aroma, dan rasa, serta memainkan peran penting dalam kesehatan. Sebagai komponen fundamental dalam pola makan sehari-hari kita, terdapat beragam jenis makanan seperti sayuran, buah-buahan, kacang-kacangan, biji-bijian, batang, dan bunga. (Banjarnahor S D S., 2014)

Senyawa flavonoid merupakan polifenol yang mengandung 15 atom karbon, tersusun dalam konfigurasi C6-C3-C6. Ini berarti bahwa kerangka karbonnya terdiri dari dua gugus C6 (cincin benzena tersubstitusi) yang dihubungkan oleh rantai alifatik sepanjang tiga karbon, di mana atom karbon terdistribusi dalam tiga cincin fenolik, yaitu A, B, dan C dan cincin C umumnya mengandung atom oksigen. Struktur dasar dari flavonoid menggambarkan fenil benzopiron. Senyawa flavanoid memiliki beragam efek bioaktif, termasuk sifat anti virus, anti inflamasi, kardioprotektif, anti diabetes, antikanker, antipenuaan, dan juga sebagai antioksidan. (Hassanpour S H., 2022)



Gambar 5.2. Struktur Dasar Flavanoid

## Jenis – Jenis Flavanoid

### a. Flavanol

Favonol dihidroksilasi pada posisi C-3 dari cincin C oleh flavonol sintase. Quercetin, rutin, myricetin, kaempferol, dan morin merupakan beberapa senyawa flavanol. Senyawa ini memiliki peranan penting dalam berbagai aspek kesehatan dan nutrisi. Salah satu senyawa yang sudah terbukti memberikan efek terapi yakni quercetin. Quercetin berfungsi melindungi

tubuh dari stres oksidatif dengan menurunkan kadar malondialdehid, serta mengeliminasi sejumlah radikal bebas.

Beberapa penelitian lainnya menunjukkan bahwa quercetin dapat mempengaruhi sel kanker dengan menginduksi jalur apoptosis baik ekstrinsik maupun intrinsik, serta memicu proses autophagy. Penelitian lainnya menunjukkan bahwa aktivitas antimikroba quercetin mampu menginterferensi sel (Liga S., 2023)

Flavanol terutama ditemukan dalam buah-buahan dan produk olahannya, seperti jus buah atau selai. Flavanol dapat ditemukan dalam kulit atau biji buah dan sayuran, yang sering kali dibuang saat menyantap atau memprosesnya. Sekain itu flavanol ini juga dapat ditemukan dalam teh, anggur merah, kakao, serta dalam apel, kiwi, dan sereal.

Flavanol juga mampu merangsang tingkat oksida nitrat dalam darah perokok, serta memulihkan sejumlah gangguan yang berkaitan dengan fungsi pembuluh darah akibat kebiasaan merokok. Hasil penelitian menunjukkan peningkatan yang signifikan dalam sirkulasi oksida nitrat dan pelebaran yang dimediasi oleh aliran, yang terjadi akibat konsumsi minuman mengandung 176-185 miligram flavanol. Dosis ini berpotensi memberikan hasil efek maksimal. Perubahan ini berkorelasi dengan pertumbuhan dalam metabolit flavanol. Dr. Heiss dari American College of Cardiology meyakini bahwa konsumsi kronis makanan kaya flavanol dapat menyebabkan peningkatan yang berkelanjutan dalam fungsi endotel, berkontribusi terhadap pencegahan penyakit kardiovaskular di masa depan. (Brodowska, 2017)

b. Isoflavane

Struktur mereka terdiri dari kerangka 3 fenilkromen yang, secara kimiawi, berasal dari kerangka 2 fenilkromen melalui mekanisme migrasi aril. Isoflavon terutama terkonsentrasi dalam berbagai jenis kacang-kacangan, dengan kedelai sebagai sumber utama. (Brodowska, 2017)

Isoflavane merupakan subkelompok besar dari flavonoid yang memiliki karakteristik yang sangat khas. Isoflavan mayoritas ditemukan dalam kacang kedelai serta tanaman polong-polongan lainnya (Panche A N., 2016)

Isoflavone ini menunjukkan berbagai aktivitas biologis yang signifikan. Aktivitas biologisnya yang bervariasi terutama sebagai agen fungistatik, antibakteri, antivirus, dan antioksidan

berperan dalam mencegah angiogenesis serta memberikan efek estrogenik dan/atau antiestrogenik. (Liga S., 2023) Senyawa isoflavon juga berperan penting dalam kesehatan kardiovaskular dan menopause, serta memiliki potensi untuk mencegah kanker dan memiliki peran penting dalam efek pengurangan lipid. Hal ini menunjukkan potensi isoflavon dalam mendukung kesehatan metabolik. Senyawa juga dapat berikatan dengan reseptor estrogen-beta, yang merupakan reseptor penting di dalam sistem saraf pusat, serta berperan dalam sistem kardiovaskular, Isoflavone mungkin juga memiliki efek antioksidan yang signifikan pada pembuluh darah. (Brodowska, 2017).

c. Flavone

Flavone secara struktural sangat mirip dengan senyawa flavonol, memiliki substitusi hidroksil ekstra pada posisi karbon 3. Flavone utama yang perlu diperhatikan adalah apigenin dan luteolin. Kedua zat ini memiliki potensi manfaat kesehatan yang signifikan. Luteolin dapat ditemukan dalam berbagai sayuran dan buah-buahan, antara lain: brokoli, seledri, wortel, peterseli, daun bawang, kubis, paprika, bunga krisan, dan kulit apel.

Senyawa ini memberikan manfaat kesehatan yang signifikan dan menjadi bagian penting dari pola makan yang seimbang. Apigenin dapat ditemukan dalam berbagai sumber, seperti bawang bombay, peterseli, kecambah gandum, teh, dan jeruk.

Selain itu, apigenin merupakan komponen utama dari chamomile, yang dikenal karena efek antibakteri, antiphlogistik, dan antispasmodiknya. Baru-baru ini, apigenin memiliki efek toksisitas internal yang rendah serta efek diferensialnya yang normal terhadap sel kanker, jika dibandingkan dengan flavonoid struktural lainnya. Temuan ini menunjukkan potensi apigenin dalam terapi kanker, selain itu telah dilaporkan bahwa apigenin memiliki sifat anti-inflamasi, antikarsinogenik, dan juga dikenal dengan sifat antioksidannya. (Brodowska, 2017).

d. Chalcones

Kalkon merupakan subkelas dalam kategori flavonoid. Mereka ditandai dengan hilangnya 'cincin C' pada struktur kerangka flavonoid dasar yang ditunjukkan. Keunikan ini memberikan karakteristik yang berbeda pada senyawa tersebut. Oleh karena itu, mereka juga dapat dikenal sebagai flavonoid rantai terbuka. Contoh utama kalkon meliputi *phloridzin*, *arbutin*, *phloretin*, dan *chalconaringenin*.

Keberagaman senyawa ini menunjukkan potensi luas dalam aplikasi kesehatan dan industri. Kalkon hadir dalam jumlah yang signifikan pada tomat, pir, stroberi, dan bearberry, serta pada beberapa produk gandum tertentu. Kalkon dan turunannya telah mendapatkan perhatian yang signifikan berkat berbagai manfaat nutrisi dan biologisnya. (Panche A N., 2016).

Kalkon telah dikemukakan sebagai senyawa yang memiliki berbagai manfaat, termasuk sifat-sifat antiinflamasi, antibakteri, antijamur, antidiabetik, serta aktivitas antikanker. Penemuan ini membuka potensi besar bagi pengembangan terapi baru dalam bidang kesehatan. (Chaves J O., 2020).

e. Flavanone

Flavanone disintesis melalui proses dehidrogenasi flavanon, yang menghasilkan ikatan rangkap antara posisi C-2 dan C-3. Proses ini terjadi di bawah pengaruh sekelompok enzim yang dikenal sebagai sintase flavon. Bergantung pada prevalensinya di alam, sebagian besar flavanone dapat ditemukan di semua bagian tumbuhan. Hesperidin salah satu jenis flavanone digunakan untuk berbagai aktivitas biologis, termasuk pengobatan diabetes tipe 2, memiliki efek antioksidan, antiinflamasi, antikanker, dan efek antivirus. serta perlindungan terhadap gangguan kardiovaskular. Flavanone berfungsi sebagai pigmen utama pada bunga putih, menciptakan efek pigmentasi yang harmonis bersama antosianin pada bunga biru.

Flavanone dapat ditemukan dalam berbagai famili tanaman, termasuk Compositae, Fabaceae, dan Rutaceae. Tergantung pada jenis tanaman, flavanon dapat diisolasi dari bagian vegetatif, seperti rimpang, batang, daun, bunga, dan buah, serta dari organ generatif, seperti cabang, kulit kayu, dan akar. Buah jeruk, khususnya jeruk bali, serta peppermint, licorice, dan tomat merupakan sumber utama flavanon.

Flavanon dapat ditemukan dalam bentuk aglikon, maupun sebagai kompleks yang terikat dengan O- atau C-glikosida. Keberadaan flavanon berperan penting dalam berbagai aspek kimia dan biologis. Beberapa contoh senyawa tersebut meliputi naringenin (aglikon), naringin (glikosida),

hesperitin (aglikon), hesperidin (glikosida), dan eriodictyol. (Liga S., 2023)

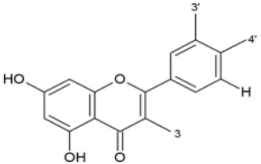
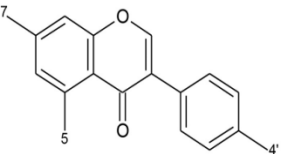
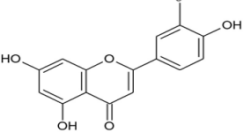
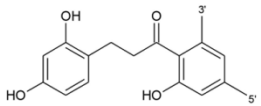
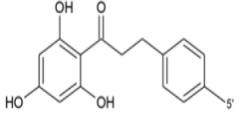
Flavonon dikenali memiliki berbagai manfaat kesehatan berkat kemampuannya dalam membersihkan radikal bebas. (Panche A N., 2016). Senyawa flavonon memiliki khasiat sebagai Antivirus, antibiofilm, antimikroba, serta aktivitas pelindung kardiovaskular. (Liga S., 2023)

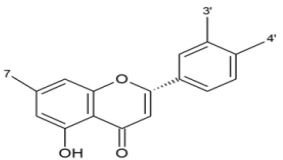
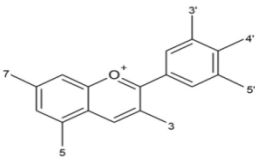
f. Anthocyanins

Antosianin adalah pigmen alami yang memberikan warna pada tanaman, seperti biru, merah, dan ungu. Pigmen ini dapat ditemukan di seluruh jaringan tanaman, termasuk daun dan bunga. (Liga S., 2023) Flavonoid ini mendominasi dalam teh, madu, buah-buahan, sayuran, kacang-kacangan, minyak zaitun, kakao, dan sereal. Dapat ditemukan dalam berbagai jenis buah beri, seperti kismis hitam, blueberry, stroberi, dan elderberry, serta dalam jusnya dan anggur merah. (Brodowska, 2017).

Antosianidin muncul sebagai aglikon, yang secara struktural didasarkan pada flavylum atau kation 2-fenilbenzopirilium, yang memiliki hidroksil dan gugus metoksil pada posisi yang berbeda dari struktur dasarnya. Antosianidin terbukti memainkan peran penting dalam menangani berbagai masalah, termasuk penyakit kardiovaskular, penguraian kolesterol, ketajaman visual, serta kemanjuran antioksidan dan sitotoksitas. Antosianidin berpotensi berfungsi pada berbagai jenis sel yang terlibat dalam proses perkembangan atherosclerosis. (Brodowska, 2017). Antosianin sebagai senyawa terapeutik alami, berkat kemampuannya untuk menekan peradangan saraf dan mendukung berbagai aktivitas, seperti: aktivitas antioksidan, antimikroba, antitumor, dan penguatan fungsi kekebalan tubuh. (Liga S., 2023)

Tabel 5.2. Jenis-Jenis Flavanoid

Flavanoid	Senyawa	Struktur	Gugus						Sumber Makanan
			3'	4'	5'	3	5	7	
Flavanol	Quarcetin		OH	OH	-	OH	-	-	Bawang, kangkung, brokoli, apel, ceri, beri, teh hitam, anggur merah
	Isorhamnetin		O-CH	OH	-	OH			
	Kaempfenol		H	OH	-	OH			
	Spiaeoside		OH	O-glucos	-	OH			
	Quarcitrin		OH	OH	-	O-rhamnos			
	Isoquarcetin		OH	OH	-	O-glucose			
Isoflavone	Genistein			OH	-	-	OH	OH	Kedelai dan kacang-kacangan
	Genistin			OH	-	-	OH		
	Daidzein			OH	-	-	-	OH	
	Daidzin			OH	-	-	-		
	Biochanin			O-CH <sub>3</sub>	-	-	OH	OH	
	Formononetin			O-CH <sub>3</sub>	-	-	-	OH	
Flavone	Apigenin		H	-	-	-	-	-	Seledri, timi, anggur merah, tomat
	Luteolin		OH	-	-	-	-	-	
Chalcones	Phloretin		OH	-	OH	-	-	-	Kentang, sayur-sayuran, tomat, jeruk, apel.
	Chalconarigenin		-	-	OH	-	-	-	

Flavanone	Narigenin		H	OH	-	-	-	OH	Jeruk, lemon, jeruk bali
	Hesperitin		OH	O-CH <sub>3</sub>	-	-	-	OH	
	Narirutin		H	OH	-	-	-	O-rutinoside	
	Naringin		H	OH	-	-	-	O-Neohesperidose	
	Hesperidin		OH	O-CH <sub>3</sub>	-	-	-	O-rutinoside	
Anthocyanins	Cyanidin		OH	OH	-	OH	OH	Ceri, raspberry, stroberi, buah-buahan berwarna	
	Cyanin		OH	OH	-	O-glucose	OH		OH
	Delphinidin		OH	OH	OH	OH	OH		OH
	Pelargonidin		-	OH	OH	OH	OH		OH

(Chaves J O., 2020) Dan (Panche A N., 2016)

## 1. Antivitas Antioksidan Senyawa Flavanoid

Pada dasarnya, antioksidan berperan dengan menunda, mencegah, atau mengurangi kerusakan oksidatif pada molekul target. Mekanisme kerja antioksidan sangat penting dalam menjaga kesehatan sel dan jaringan. Cara kerja flavonoid yang komprehensif mencakup beberapa mekanisme penting:

### 1) Penetralkan Radikal Bebas

Sifat antioksidan yang paling menonjol pada flavonoid dapat dijelaskan melalui kemampuannya untuk secara langsung menetralkan spesies oksigen reaktif. Kemampuan ini menjadikannya salah satu senyawa penting dalam melindungi sel-sel dari kerusakan oksidatif. Flavonoid mampu mengkelat radikal bebas dengan cepat, baik dengan menyumbangkan atom hidrogen maupun melalui transfer elektron tunggal. (Banjarnahor S D S., 2014)

Penelitian menemukan bahwa beberapa flavonoid memiliki kemampuan untuk secara langsung mengeliminasi superoksida, sementara flavonoid lainnya mampu menetralkan radikal turunan oksigen yang sangat reaktif, yang dikenal sebagai peroksinitrit. Mereka menemukan bahwa flavonoid seperti epicatechin dan rutin berfungsi sebagai pemulung radikal yang sangat efektif. Hal ini mungkin disebabkan oleh aktivitas penghambatannya terhadap enzim XO. Dilaporkan pula bahwa flavonoid, melalui kapasitasnya dalam membersihkan radikal, dapat menghambat oksidasi LDL dalam penelitian *in vitro*. (Panche A N., 2016)

### 2) Pengikatan Logam

Mekanisme lain yang mungkin terlibat dalam aksi flavonoid adalah melalui khelasi elemen logam transisi. Flavonoid memiliki sifat pengkelat yang memungkinkan mereka mengikat ion logam dalam tubuh manusia, sehingga mencegah ion-ion tersebut berkontribusi pada proses oksidasi. Dengan demikian, flavonoid berperan penting dalam melindungi sel-sel tubuh dari kerusakan yang disebabkan oleh oksidasi. Flavonoid tertentu memiliki potensi yang signifikan dalam mengkelat ion logam trace seperti  $Fe^{2+}$  dan  $Cu^{2+}$ , yang berperan krusial dalam metabolisme oksigen serta pembentukan radikal bebas. (Banjarnahor S D S., 2014).

Flavonoid berkontribusi terhadap aktivitas antioksidannya secara *in vitro* dengan cara mengikat (mengkelasi) ion-ion logam, seperti Fe dan Cu.

Keberadaan flavonoid ini sangat penting dalam melindungi sel dari kerusakan oksidatif. Ion-ion logam seperti Cu dan Fe memiliki kemampuan untuk mengkatalisis reaksi, yang pada akhirnya menghasilkan radikal bebas.

Flavonoid juga memiliki kemampuan untuk mengikat zat besi non-home, yang dapat menghambat proses penyerapannya di dalam usus. Zat besi non-home merupakan jenis zat besi yang ditemukan dalam sumber pangan nabati, serta berbagai produk olahan susu dan suplemen zat besi. (Sayuti K., 2015)

3) Penekanan Enzim Yang Berperan Dalam Pembentukan Radikal Bebas

Flavonoid tidak hanya berfungsi untuk membuang radikal bebas secara langsung dan mengkhelat unsur logam transisi, tetapi juga dapat berperan sebagai antioksidan intraseluler. Hal ini dilakukan melalui penghambatan enzim-enzim yang menghasilkan radikal bebas, seperti xantin oksidase, lipoksigenase, protein kinase C, siklooksigenase, monooksigenase mikrosomal, mitokondria, suksinooksidase, dan NADPH oksidase. (Banjarnahor S D S., 2014)

4) Stimulasi Aktivitas Enzim Antioksidan Internal.

Selain itu, induksi terhadap enzim antioksidan internal merupakan mekanisme lain di mana flavonoid berfungsi sebagai agen antioksidan. Enzim metabolisme fase II, seperti UDP-glukuronosiltransferase, sulfotransferase, N-asetiltransferase, glutathione S-transferase, dan metiltransferase, berfungsi sebagai pertahanan utama terhadap racun intraseluler dan xenobiotic. (Banjarnahor S D S., 2014). Enzim-enzim detoksifikasi fase II berperan dalam mengkatalisis reaksi yang meningkatkan ekskresi senyawa toksik serta bahan kimia karsinogenik dalam tubuh. (Sayuti K., 2015).

Banyak penelitian *in vitro* dan *in vivo* telah dilakukan untuk memverifikasi hubungan antara struktur flavonoid alami dan aktivitas antioksidannya. Struktur kimia khas yang berhubungan dengan aktivitas antioksidan flavonoid telah ditentukan, meliputi:

1) Gugus hidroksil (Bagian c pada gambar 3)

Gugus hidroksil bebas berperan dalam menyumbangkan atom hidrogennya kepada molekul radikal, sehingga menghasilkan stabilisasi yang memadai. Hal ini berujung pada pembentukan flavonoid fenoksil, yang

tergolong radikal relatif stabil. Selanjutnya, molekul stabil ini dapat bereaksi dengan radikal kedua, yaitu Alkoksil (RO\*), dan mengadopsi struktur kuinon yang stabil. Selain itu, posisi gugus hidroksil bukan merupakan jumlah total, melainkan sangat dominan dalam mempengaruhi aktivitas antioksidatif. Struktur hidroksil pada cincin-B merupakan salah satu faktor kunci dalam proses pemurnian oksigen serta penanganan radikal bebas yang bergantung pada nitrogen. Gugus hidroksil dalam inti ini memberikan sumbangan hidrogen dan sebuah elektron kepada radikal hidroksil, peroksil, dan peroksinitrit, sehingga menstabilkannya dan menghasilkan radikal yang lebih stabil. (Banjarnahor S D S., 2014)

- 2) Susunan orto-dihidroksi pada cincin B (a pada Gambar 3)

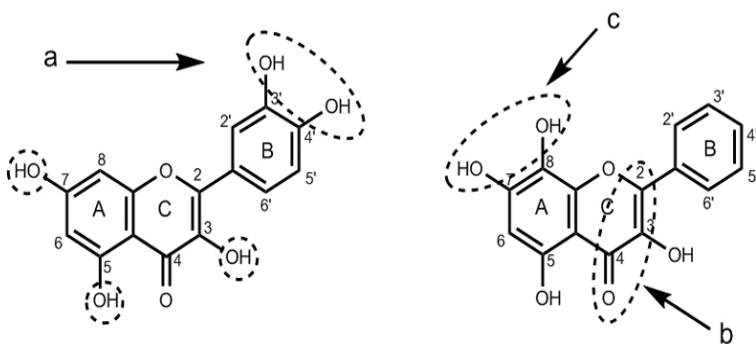
Selain itu, sudut puntiran dari Cincin-B yang terpisah dari sisa molekul sangat mempengaruhi kemampuan dalam membersihkan radikal bebas. Penelitian oleh Moalin dan rekan-rekannya menunjukkan bahwa aktivitas antioksidan yang lebih tinggi berkorelasi positif dengan keberadaan gugus hidroksil pada cincin B, serta jumlah total gugus hidroksil yang ada. Studi mereka menggambarkan bahwa di antara quercetin dan turunannya, quersetin memiliki aktivitas antioksidan yang signifikan. Aktivitas ini bahkan lebih kuat dibandingkan dengan senyawa lainnya.

Sebuah penelitian menunjukkan bahwa quercetin mengekspresikan kapasitas antioksidan yang lebih tinggi dibandingkan dengan flavonoid turunannya, seperti rutin dan naringenin. Menemukan bahwa gugus hidroksil berfungsi sebagai pemulung yang efektif, tidak hanya untuk spesies reaktif oksigen (ROS), tetapi juga untuk spesies reaktif nitrogen (RNS). Hal ini menunjukkan bahwa gugus hidroksil secara dominan memengaruhi kemampuan flavonoid dalam berfungsi sebagai antioksidan. (Banjarnahor S D S., 2014)

- 3) Ikatan tak jenuh C2-C3 yang dipadukan dengan gugus karbonil C-4 dalam kerangka C (b pada Gambar 3)

Selain gugus hidroksil ini, berbagai penelitian telah menyoroti signifikansi ketidakjenuhan 2,3 yang dipadukan dengan gugus 4-karbonil. Penelitian ini menunjukkan bahwa delokalisasi elektron pada cincin-B diakibatkan oleh ikatan rangkap 2,3 yang terintegrasi dengan gugus 4-keto. Penipisan salah satu atau kedua fitur tersebut secara signifikan mengurangi aktivitas antioksidan seluler. Hal ini tercermin dalam proses di mana quercetin dikonversi menjadi taxifolin dan katekin, serta kaempferol yang bertransformasi menjadi

naringenin. Studi ini menegaskan bahwa konjugasi antara cincin A dan B mengalokasikan efek resonansi inti dari aromatik, yang pada gilirannya menghasilkan radikal flavonoid yang stabil. (Banjarnahor S D S., 2014).



Gambar 5.3. Ringkasan Struktur Antioksidan

## POLIFENOL

### Senyawa Fenol

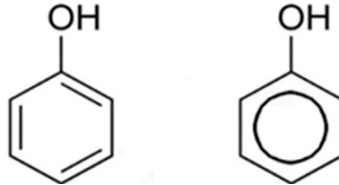
Senyawa fenolik adalah kelompok zat kimia yang luas dan bervariasi, memiliki struktur kimia yang beragam serta aktivitas biologis yang berbeda. Terdapat lebih dari 8000 senyawa unik dalam kategori ini, yang memainkan peran penting dalam nutrisi manusia dan hewan. Senyawa fenolik berperan krusial dalam mekanisme transduksi sinyal dan pertahanan tanaman. Keberadaannya tidak hanya mendukung pertumbuhan, tetapi juga melindungi tanaman dari berbagai stres biotik dan abiotik.

Senyawa fenolik terdapat dibagian - bagian dan dikenal sebagai antioksidan alami. Senyawa ini berperan penting dalam melindungi sel-sel dari kerusakan akibat radikal bebas. Beberapa senyawa, seperti kumarin, karotenoid, flavonoid, tokoferol, asam organik, dan turunan dari asam sinamat, merupakan contoh antioksidan fenolik yang berasal dari sumber tanaman. (Hassanpour S H., 2022)

Senyawa-senyawa ini berperan dalam melawan stres yang disebabkan oleh organisme patogen dan predator. Senyawa fenolik memiliki kemampuan untuk bertindak sebagai donor hidrogen maupun mengkelat ion logam, seperti besi dan tembaga. Hal ini

dilakukan dengan cara menghambat oksidasi lipoprotein densitas rendah (LDL). (Sanchse N F S., 2019)

Struktur dari senyawa fenolik ini adalah gugus hidroksil terikat langsung pada hidrokarbon aromatik



Gambar 5.4. Struktur Fenol

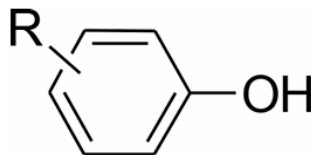
Senyawa fenol banyak ditemukan pada buah-buahan seperti delima, anggur, kurma, dan kinnow, sayuran seperti kentang, brokoli, paha, kunyit India, labu, dan jelatang; serta tanaman obat dan rempah-rempah seperti rosemary, teh, kayu manis, oregano, sage, thyme, jahe, peppermint, dan cengkeh. (Hassanpour S H., 2022)

#### 1. Jenis – Jenis Senyawa Fenol

##### 1) Senyawa fenolik sederhana

Senyawa fenolik yang hanya mengandung satu unit fenol (atau turunannya) dianggap sebagai “sederhana”. Pada dasarnya, mereka merupakan senyawa fenol yang mengalami proses substitusi. Senyawa fenolik sederhana memiliki representasi kerangka umum yang dapat dinyatakan sebagai  $C_6$ . Kelompok yang dinyatakan dengan simbol "R" merupakan kelompok organik yang dapat mencakup alkil, alkena, aril, dan lain-lain.

sederhana



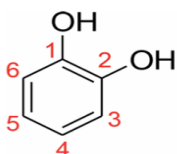
Gambar 5.5. Struktur umum fenol tersubstitusi sederhana.

Kelompok ini sering digunakan dalam rumus kimia untuk mewakili bagian dari molekul yang dapat bervariasi, memberikan fleksibilitas dalam struktur senyawa. Posisi gugus

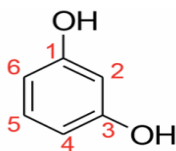
OH yang dapat masuk ke posisi orto (o), meta (m), atau para (p) pada cincin aromatik. (Mamari, 2021)

a) Fenolik sederhana

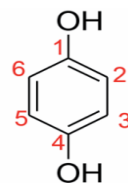
Senyawa fenol tersubstitusi dapat berupa hidroksifenol atau dihidroksibenzen. Contohnya adalah katekol (1,2-dihidroksibenzena), resorsinol (1,3-dihidroksibenzena), dan hidrokuinon (1,4-dihidroksibenzena). (Mamari, 2021)



Catechol



Resorcinol



Hydroquinone

Gambar 5.6. Struktur fenol tersubstitusi hidroksil.

b) Asam Fenolik

Fenol yang memiliki gugus asam karboksilat dikenal sebagai asam fenolat. Asam ini memiliki sifat unik yang membedakannya dari fenol biasa. Apabila gugus fungsi asam karboksilat terikat langsung pada cincin fenol, maka senyawa fenolik tersebut dikenal sebagai asam hidroksibenzoat. Hal ini menunjukkan keterkaitan yang erat antara struktur kimia dan sifat asam dari senyawa tersebut. Ketika gugus fungsi asam karboksilat dan cincin fenol dipisahkan oleh dua karbon yang terhubung melalui ikatan rangkap dua (C=C), senyawa fenolik tersebut dikenal sebagai asam hidroksisinamat.

(1) Asam hidroksibenzoat

Asam hidroksibenzoat merupakan suatu bentuk asam benzoat yang telah disubstitusi dengan gugus hidroksil. Struktur ini memberikan sifat-sifat unik yang membedakannya dari asam benzoat biasa. Sebagai alternatif, senyawa ini dapat dianggap sebagai fenol yang disubstitusi dengan gugus fungsi asam karboksilat, yang terikat langsung pada cincin fenol. Gugus hidroksil dalam asam hidroksibenzoat dapat

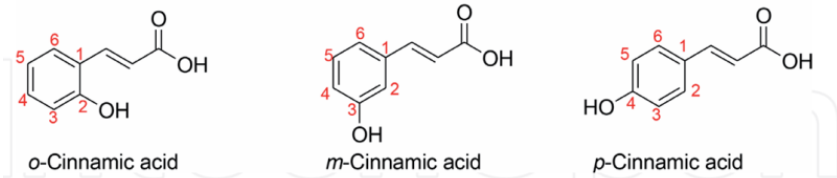
ditemukan dalam tiga posisi: orto (o) yang dikenal sebagai asam salisilat, meta (m), atau para (p).



Gambar 5.7. Struktur asam hidroksibenzoat

(2) Asam hidroksisinamat

Ketika gugus fungsi asam karboksilat terpisah dari cincin fenol oleh ikatan C=C, asam fenolat dapat didefinisikan sebagai asam hidroksisinamat. Contoh-contoh asam hidroksisinamat mencakup asam 2-, 3-, dan 4-hidroksisinamat.



Gambar 5.8. Struktur asam hidroksisinamat

(3) Kumin

Hidroksi kumin adalah kumin yang disubstitusi hidroksil



Gambar 5.9. Struktur umum hidroksi kumin (Mamari, 2021)

## 2) Polifenol

Senyawa fenolik yang mengandung lebih dari satu unit fenol dianggap “polifenol”. Senyawa polifenol memiliki representasi kerangka umum C15.

### (1) Flavanoid

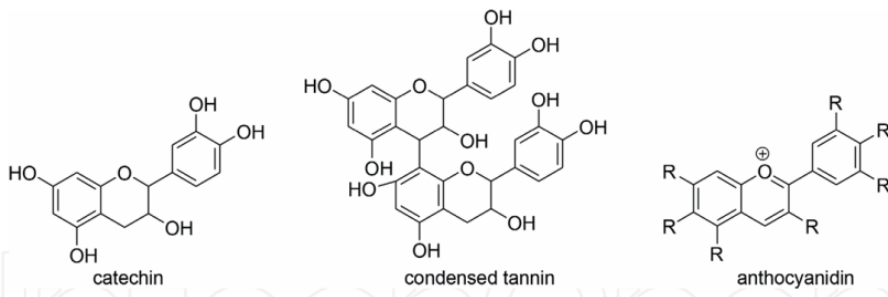
Flavanoid merupakan senyawa yang termasuk dalam golongan polifenol.

### (2) Tanin

Tanin diketahui memiliki kemampuan untuk mengikat serta mengendapkan protein dan asam amino. Proses ini memberikan kontribusi signifikan terhadap berbagai aspek biokimia dalam sistem biologis. Tanin dib

edakan menjadi tiga kategori utama: terhidrolisis, terkondensasi, dan kompleks. Masing-masing jenis ini memiliki karakteristik dan fungsi yang berbeda dalam konteks biokimia dan aplikasi praktis. Tanin yang dapat dihidrolisis mencakup gallotannin maupun ellagitannin.

Tanin terkondensasi adalah senyawa fenolik polimer yang terdiri dari unit-unit katekin. Sifat kompleksnya menjadikannya penting dalam berbagai aplikasi, terutama dalam industri makanan dan minuman. Ketika mengalami dekolimerisasi, senyawa ini menghasilkan antosianidin.

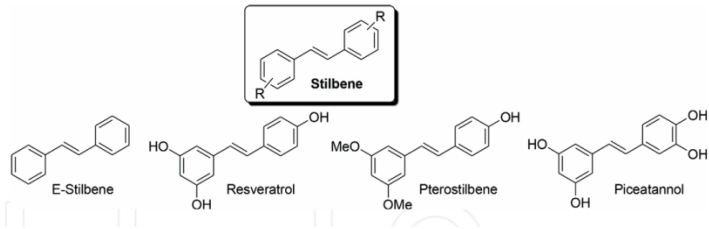


Gambar 5.10. Struktur umum tanin terkondensasi.

## 3) Senyawa Fenolik lainnya

### (1) Stilbena

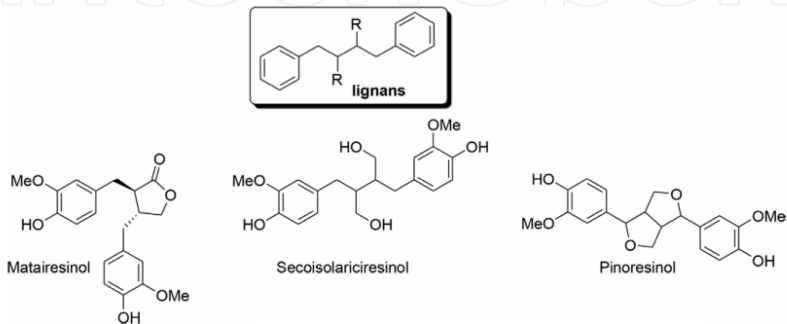
Stilbenes adalah senyawa fenolik yang terbentuk dari dua unit fenol yang dihubungkan oleh ikatan karbon rangkap dua.



Gambar 5.11. Struktur umum Stilbena

## (2) Ligan

Lignan terdiri dari dua unit fenol yang dihubungkan oleh empat karbon. Contohnya termasuk matairesinol, secoisolariciresinol, dan pinoresinol



Gambar 5.12. Struktur umum Ligan

## 2. Aktivitas Antioksidan Senyawa Fenol

Senyawa fenolik dikenal karena aktivitas antioksidannya yang sangat dipengaruhi oleh struktur kimianya. Hal ini terutama berkaitan dengan lokasi dan jumlah gugus hidroksil yang ada, serta sifat substituen pada cincin aromatik. (Sanchse N F S., 2019)

Mekanisme aktivitas antioksidan yang dimiliki oleh senyawa fenolik dapat terjadi melalui pendekatan HAT (Hydrogen Atom Transfer) atau melalui transfer elektron tunggal yang disertai oleh transfer proton (SET-PT), serta melalui proses transfer elektron yang diiringi pelepasan proton secara berurutan. (Zeb, 2020). Berikut ini mekanisme fenol sebagai antioksidan :

### 1) Transfer Hidrogen

Antioksidan fenolik memiliki kemampuan untuk menyuplai atom hidrogen ke substrat radikal bebas, yang hasilnya adalah pembentukan spesies substrat non radikal (RH, ROH, atau ROOH) serta radikal bebas antioksidan. Kemampuan atau potensi senyawa fenolik untuk memiliki fungsi anti oksidan ditentukan oleh strukturnya terutama cincin benzena dan jumlah serta posisi gugus OH. Cincin benzena bertanggung jawab untuk menstabilkan molekul antioksidan saat bereaksi dengan radikal bebas. (Zeb, 2020)

Senyawa fenolik berfungsi untuk mengurangi atau menghambat radikal bebas melalui proses transfer atom hidrogen dari gugus hidroksilnya. Hal ini menunjukkan peran penting senyawa fenolik dalam perlindungan terhadap kerusakan oksidatif. Mekanisme reaksi antara senyawa fenolik dan radikal peroksil (ROO<sup>-</sup>) meliputi transfer kation hidrogen secara simultan dari fenol menuju radikal tersebut, yang menghasilkan keadaan transisi ikatan H-O dengan satu elektron yang terlibat. (Sanchse N F S., 2019)

2) Transfer elektron tunggal

Di satu sisi, alkohol berfungsi sebagai akseptor untuk ikatan hidrogen. Dengan kemampuannya ini, alkohol mampu berinteraksi dengan berbagai senyawa lain secara efektif. Di sisi lain, mereka berperan dalam mendukung ionisasi fenol menjadi anion fenoksida, yang mampu bereaksi dengan cepat terhadap radikal peroksil melalui mekanisme transfer electron. Telah dilakukan studi teoritis untuk menentukan energi disosiasi ikatan OH serta potensi ionisasi adiabatik senyawa fenolik yang memiliki struktur dan polaritas bervariasi, seperti tirosol, hidroksitirosol, serta asam galat dan kafeat. (Sanchse N F S., 2019)

3) Transfer Elektron Yang Kehilangan Proton Dilakukan Secara Berurutan

Dalam mekanisme transfer elektron yang melibatkan kehilangan proton secara berurutan (SPLET), senyawa fenolik melepaskan proton kepada radikal bebas, menghasilkan anion. Anion tersebut kemudian menyumbangkan elektron, sehingga membentuk molekul yang stabil. Proses ini merupakan langkah krusial dalam reaksi redoks yang melibatkan senyawa fenolik dan radikal bebas. Kemampuan proton (PA) dan entalpi

transfer elektron (ETE) dihitung untuk menilai aktivitas antioksidan. (Zeb, 2020)

4) Kelasi logam transisi

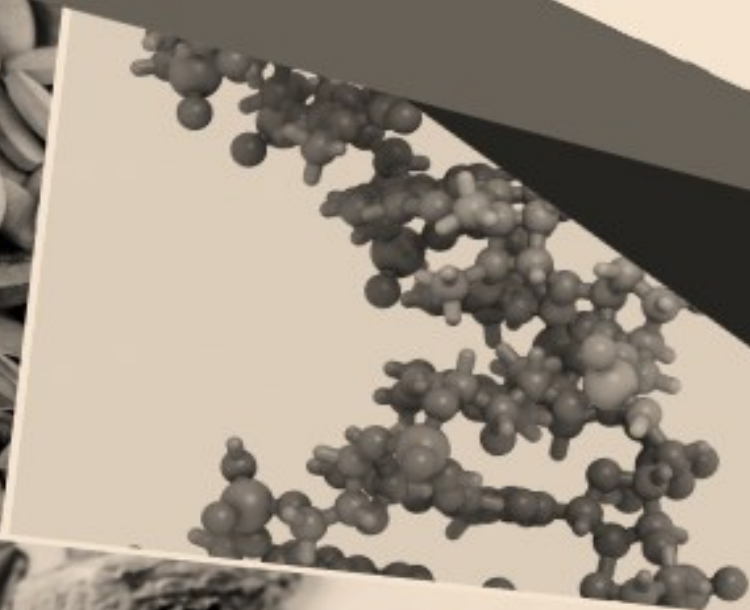
Kelasi logam transisi (TMC) merupakan salah satu fungsi antioksidan yang dapat dijalankan oleh senyawa fenolik. Eksperimen telah menunjukkan bahwa logam transisi yang dikelat oleh polifenol menghasilkan produk yang stabil. Logam transisi seperti tembaga (Cu), mangan (Mg), dan kobalt (Co) memiliki kemampuan untuk mengkatalisis reaksi tersebut. Namun, khelasi berlaku pada kondisi tertentu, seperti ion logam yang tidak menempel pada protein atau molekul pengkelat lainnya. Senyawa fenolik yang terdapat dalam makanan berfungsi sebagai pengkelat logam yang sangat efektif. Khelasi logam dapat secara langsung menghambat reduksi  $Fe^{3+}$ , yang pada gilirannya mengakibatkan pembentukan radikal bebas OH-reaktif dari reaksi Fenton (Proses pembentukan radikal hidroksil melibatkan penggunaan besi fero dan hidrogen peroksida). Hal ini menunjukkan pentingnya sifat kimia dari fenolik dalam proses khelasi. (Zeb, 2020).

- Aulyawati N, Y. S. (2021). Skrining Fitokimia Dan Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol Rambut Jagung Manis (*Zea Mays Ssaccharata Strurf*) Menggunakan Metode DPPH., *Jurnal Kimia dan Pendidikan Kimia.*, 132-142, Vol 3 No. 2.
- Banjarnahor S D S., A. A. (2014). Antioxidant properties of flavonoids. *Med J Indones*, 236 - 242 Vol 23 No 4.
- Brodowska, K. M. (2017). Natural flavonoids: classification, potential role, and application of flavonoid analogues . *European Journal of Biological Research* , 108-123.
- Chaves J O., e. a. (2020). Extraction of Flavanoids From Natural Sources Using Modern Tehcniques. *Frontiers in Chemistry*, 1-25, Vol 8.
- Hassanpour S H., D. A. (2022). Review of the antioxidant potential of flavonoids as a subgroup of polyphenols and partial substitute for synthetic antioxidants . *Avicenna Journal of Phytomedicine*, 354-377.
- Liga S., P. C. (2023). Flavonoids: Overview of Biosynthesis, Biological Activity, and Current Extraction Techniques. *Plants*, 1-25.
- Mamari, H. H. (2021). Phenolic Compounds: Classification, Chemistry, and Updated Techniques of Analysis and Synthesis. *Publisher: Intech*, 1-22.
- Mandal M., e. a. (2022). Reactive Oxygen Species (ROS) and Reactive Nitrogen Species (RNS) in plants maintenance of structural individuality and functioal blend. *Advances in Redoks Research*, 1-21.
- Panche A N., D. A. (2016). Flavonoids: an overview. *Journal Of Nutritional Science*, 1-15.
- Pangemanan D A., S. E. (2020). Skrinning Fitokimia, Uji Aktivitas Antioksidan Dan Tabir Surya Pada Tanaman Jagung (*Zea mays L.*). *Pharmacon*, 194-205.
- Qazi A M., M. K. (2018). Free Radicals and their Management . *American Journal Of Pharmacy And Health Research*, 1-11.
- Sanchse N F S., C. R. (2019). Antioxidant Compounds and Their Antioxidant Mechanism. *Intech Open, Book Citation Index*, 1-30.
- Sayuti K., Y. R. (2015). *Antioksidan Alami Dan Sintetik*. Padang: Andalas University Press.

Zeb, A. (2020). Concept, mechanism, and applications of phenolic antioxidants in foods. *Food Biochemistry*, 1-22



**Apt. Andi Armisman Edy Paturusi, S.Farm.,M.Si**, lahir pada tgl 5 Mei 1986 di Soppeng, Sulawesi Selatan. Riwayat pendidikan dimulai SD Inpres Borong Makassar tahun 1993, SMP Negeri 8 Makassar tahun 1999, SMA Negeri 5 Makassar tahun 2002, melanjutkan S1 di Universitas Islam Negeri Alauddin Makassar 2005, S2 Universitas Hasanuddin tahun 2010, dan Profesi Apoteker Universitas Hasanuddin tahun 2012. Menjadi dosen Farmasi di Universitas Pancasakti Makassar pada tahun 2023.



## BAB 6

# TERPENOID DAN STERIOD: POTENSI ANTIINFLAMASI



*Wahyudin*

E-mail: [wahyuwahyudin@unsoed.ac.id](mailto:wahyuwahyudin@unsoed.ac.id)

### PENDAHULUAN

Terpenoid dan steroid merupakan dua kelas senyawa kimia alami yang sangat penting dalam farmakologi, terutama dalam konteks pengobatan herbal. Terpenoid adalah turunan terpena yang terdiri dari unit isoprena ( $C_5H_8$ ) (Böttger *et al.*, 2018), sedangkan steroid adalah senyawa organik dengan kerangka dasar siklopentanoperhidrofenantren, yang terdiri dari tiga cincin sikloheksana dan satu cincin siklopentana (Banday, 2023).

Terpenoid merupakan senyawa utama minyak esensial dan memiliki beragam aktivitas biologis seperti antioksidan, antikanker, dan antiinflamasi. Beberapa contoh terpenoid yang terkenal adalah limonena (dari kulit jeruk), mentol (dari daun mint), dan curcumin (dari kunyit). Sedangkan steroid dalam pengobatan herbal umumnya merujuk pada fitosterol yang ditemukan pada tanaman. Selain itu, steroid sintesis seperti kortikosteroid juga banyak digunakan dalam pengobatan modern untuk mengatasi peradangan.

Terpenoid dan steroid memainkan peran penting dalam kehidupan tanaman. Terpenoid bertindak sebagai agen pertahanan tanaman, baik terhadap herbivora maupun patogen (Toffolatti *et al.*, 2021). Mereka juga berfungsi sebagai atraktan serangga untuk penyerbukan. Sebagai contoh, limonena dalam buah jeruk bertindak sebagai atraktan bagi serangga penyerbuk sekaligus sebagai pengusir serangga hama. Pada steroid, fitosterol merupakan komponen struktural penting dari membran sel tanaman, serupa dengan fungsi kolesterol dalam sel hewan. Selain itu, steroid juga berperan dalam proses pertumbuhan dan perkembangan tanaman, seperti pengaturan hormon tumbuhan (Tarkowská and Strnad, 2016).

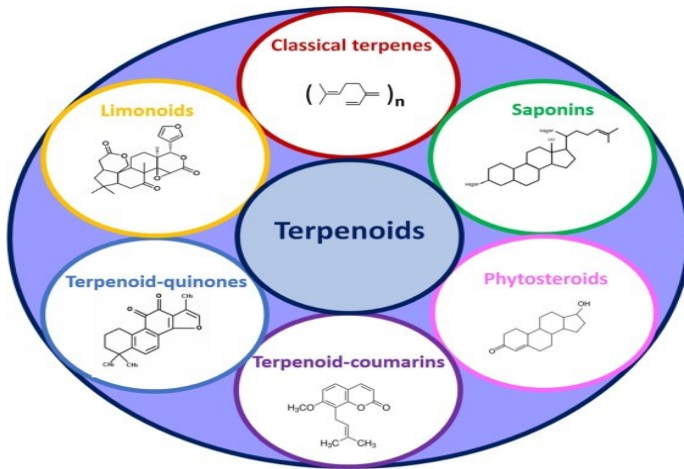
Dalam farmakologi modern, terpenoid dan steroid memiliki peran yang signifikan sebagai dasar pengembangan obat. Banyak terpenoid telah diisolasi dan digunakan sebagai agen terapi. Sebagai contoh, artemisinin, seskuiterpenoid dari *Artemisia annua*, digunakan sebagai obat utama dalam pengobatan malaria (Brown, 2010). Sedangkan pada steroid, steroid alami seperti fitosterol digunakan sebagai terapi alternatif untuk menurunkan kolesterol (Ogbe, *et al.*, 2015). Kortikosteroid sintesis, seperti prednison, digunakan secara luas sebagai obat antiinflamasi dan immunosupresif (Claman, 1984).

Terpenoid memiliki struktur yang beragam berdasarkan jumlah unit isoprena yang menyusunnya. Beberapa diantaranya yaitu:

- ✚ Monoterpenoid (C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>): Terdiri dari dua unit isoprena, contoh: limonena, geraniol.
- ✚ Seskuiterpenoid (C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>): Terdiri dari tiga unit isoprena, contoh: β-kariofilen, artemisinin.
- ✚ Diterpenoid (C<sub>20</sub>H<sub>32</sub>): Terdiri dari empat unit isoprena, contoh: taksol (paclitaxel).
- ✚ Triterpenoid (C<sub>30</sub>H<sub>48</sub>): Terdiri dari enam unit isoprena, contoh: saponin, asam ursolat.
- ✚ Tetraterpenoid (C<sub>40</sub>H<sub>64</sub>): Terdiri dari delapan unit isoprena, contoh: karotenoid seperti β-karoten.

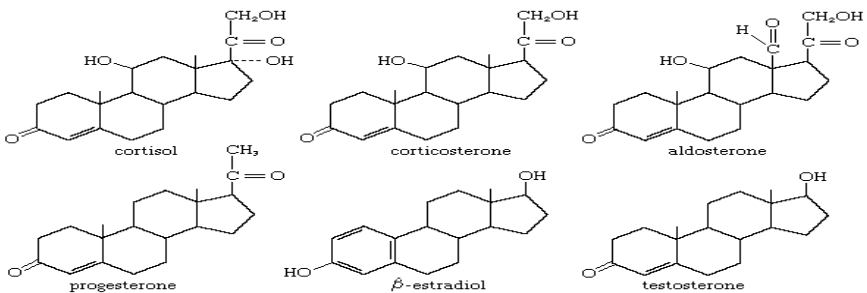
Sedangkan pada Steroid, juga dikelompokkan berdasarkan sumber dan fungsi biologisnya:

- ✚ Steroid Hewani: Contoh hormon steroid seperti kortikosteroid dan estrogen yang berasal dari hewan.
- ✚ Fitosterol: Steroid yang ditemukan dalam tanaman, seperti  $\beta$ -sitosterol, stigmasterol, yang memiliki aktivitas antiinflamasi dan antioksidan.
- ✚ Steroid Sintetis: Steroid yang disintesis secara kimia, seperti prednison dan deksametason, digunakan secara luas dalam terapi antiinflamasi.



Trends in Endocrinology & Metabolism

Gambar 6.1. Contoh Struktur Kimia Terpenoid



Gambar 6.2. Contoh Struktur Kimia Steroid

## **MEKANISME KERJA TERPENOID SEBAGAI AGEN ANTIINFLAMASI**

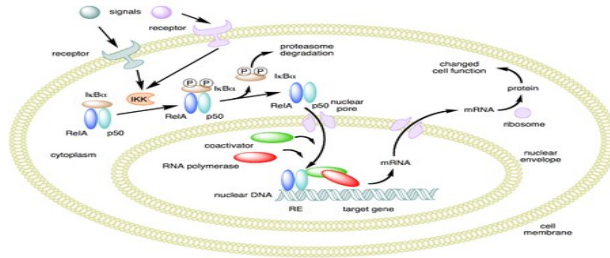
Terpenoid adalah kelompok senyawa alami yang memiliki aktivitas biologis luas, salah satunya adalah sifat antiinflamasi yang menonjol. Efek antiinflamasi terpenoid dihasilkan melalui berbagai mekanisme yang memengaruhi jalur sinyal inflamasi, enzim proinflamasi, dan modulasi produksi sitokin (Zhao *et al.*, 2023). Terpenoid sebagai agen antiinflamasi bekerja melalui berbagai jalur yang kompleks, termasuk penghambatan enzim proinflamasi, modulasi sitokin, penghambatan jalur NF- $\kappa$ B, aktivitas antioksidan, serta interaksi dengan reseptor PPAR dan CB2 (Gonçalves, *et al.*, 2020). Kombinasi dari berbagai mekanisme ini menjadikan terpenoid agen yang efektif dalam mengatasi berbagai kondisi inflamasi, baik akut maupun kronis. Berikut penjelasan mekanisme terpenoid berperan sebagai agen antiinflamasi yaitu:

### **1. Penghambatan Enzim Proinflamasi**

Enzim proinflamasi seperti COX-2 (Cyclooxygenase-2) dan 5-LOX (5-lipoxygenase) berperan dalam memproduksi prostaglandin dan leukotrien, mediator penting dalam proses inflamasi. Terpenoid bekerja dengan menekan aktivitas enzim-enzim ini, yang secara langsung menurunkan produksi mediator inflamasi tersebut.

Pada penghambatan COX-2, prostaglandin adalah molekul yang bertanggung jawab atas pembengkakan, nyeri, dan kemerahan pada daerah yang mengalami peradangan (Vishwakarma and Negi, 2020). Terpenoid seperti curcumin (dari kunyit) dan ursolic acid (dari Rosmarinus officinalis) telah terbukti secara signifikan menurunkan ekspresi COX-2, yang mengurangi sintesis prostaglandin proinflamasi (PGE<sub>2</sub>). Penelitian menunjukkan bahwa curcumin menghambat COX-2 melalui penekanan aktivitas NF- $\kappa$ B (nuclear factor kappa B), sebuah faktor transkripsi utama yang mengatur ekspresi COX-2.

Sedangkan pada penghambatan 5-LOX, terpenoid seperti  $\beta$ -boswellic acid dari *Boswellia serrata* menghambat aktivitas 5-lipoxygenase, yang bertanggung jawab untuk memproduksi leukotrien proinflamasi. Leukotrien berperan dalam reaksi inflamasi pada penyakit seperti asma dan arthritis, dan dengan menghambat 5-LOX, terpenoid secara langsung mengurangi peradangan kronis (Dey, *et al.*, 2022)

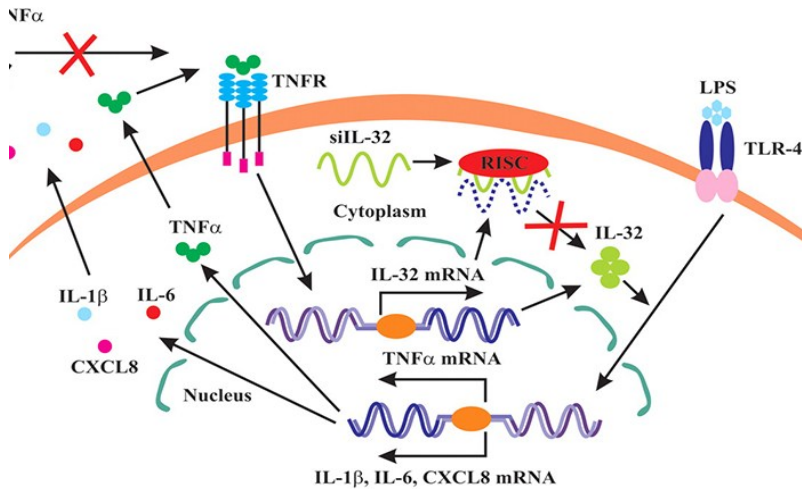


Gambar 6.3. Mekanisme Aksi NF- $\kappa$ B (*nuclear factor kappa B*)

## 2. Regulasi Sitokin Proinflamasi dan Anti-inflamasi

Terpenoid juga berperan dalam modulasi produksi sitokin, molekul yang berfungsi sebagai mediator komunikasi antar sel-sel imun (Quintans *et al.*, 2019). Terpenoid mampu mengurangi produksi sitokin proinflamasi seperti TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, dan IL-8, serta meningkatkan ekspresi sitokin antiinflamasi seperti IL-10. Pada inhibisi TNF- $\alpha$ , Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) adalah sitokin kunci yang memicu dan mempertahankan respons inflamasi. Terpenoid seperti ginsenosides dari ginseng (*Panax ginseng*) terbukti menurunkan produksi TNF- $\alpha$  di makrofag dan sel-sel dendritic (Takei *et al.*, 2008). Mekanisme ini terkait dengan penghambatan jalur MAPK (Mitogen-Activated Protein Kinase), yang biasanya diaktifkan oleh TNF- $\alpha$  dalam memicu peradangan.

Pada inhibisi IL-1 $\beta$  dan IL-6, IL-1 $\beta$  dan IL-6 adalah sitokin proinflamasi yang berperan dalam pembentukan inflamasi akut dan kronis. Terpenoid seperti andrographolide dari *Andrographis paniculata* (Sambiloto) dapat mengurangi produksi IL-1 $\beta$  dan IL-6, yang menghambat aktivasi inflamasi pada sel-sel epitel, endotel, dan makrofag (Shaharudin *et al.*, 2024). Pada peningkatan IL-10, IL-10 adalah sitokin antiinflamasi yang memainkan peran penting dalam menekan aktivitas makrofag dan limfosit, serta meredam produksi sitokin proinflamasi. Terpenoid seperti luteolin dan apigenin ditemukan mampu meningkatkan sekresi IL-10, memberikan efek antiinflamasi yang lebih luas.



Gambar 6.4. Contoh peran TNF- $\alpha$  pada Inflamasi (sirosis hati)

### 3. Penghambatan Aktivasi NF- $\kappa$ B

NF- $\kappa$ B (Nuclear Factor kappa B) adalah faktor transkripsi yang terlibat dalam regulasi berbagai gen proinflamasi, termasuk sitokin, kemokin, dan enzim inflamasi seperti COX-2 dan iNOS (Inducible Nitric Oxide Synthase). Aktivasi NF- $\kappa$ B merupakan langkah kunci dalam perkembangan dan pemeliharaan inflamasi kronis.

Mekanisme Penghambatan NF- $\kappa$ B oleh terpenoid yaitu, terpenoid seperti celastrol dari *Tripterygium wilfordii* secara langsung menghambat aktivasi NF- $\kappa$ B dengan mencegah degradasi I $\kappa$ B- $\alpha$  (Inhibitor of  $\kappa$ B-alpha). I $\kappa$ B- $\alpha$  adalah inhibitor alami NF- $\kappa$ B yang mengikat NF- $\kappa$ B di sitoplasma dan mencegahnya berpindah ke nukleus untuk mengaktifkan gen proinflamasi. Curcumin telah banyak diteliti karena kemampuannya dalam menekan jalur NF- $\kappa$ B. Penelitian menunjukkan bahwa curcumin dapat menghambat fosforilasi IKK (I $\kappa$ B kinase), enzim yang diperlukan untuk mengaktifkan NF- $\kappa$ B, sehingga mengurangi ekspresi molekul inflamasi yang dimediasi oleh NF- $\kappa$ B (Aggarwal *et al.*, 2006).

4. Aktivitas Antioksidan Terpenoid dan Pengaruhnya terhadap Inflamasi

Peradangan kronis sering kali diikuti oleh stres oksidatif, yang dihasilkan dari peningkatan produksi radikal bebas seperti ROS (Reactive Oxygen Species). Terpenoid memiliki aktivitas antioksidan yang kuat, yang dapat membantu menetralkan ROS dan mengurangi kerusakan oksidatif yang berperan dalam perkembangan inflamasi (Gonzalez- and Gomez- 2012).

Saponin Terpenoid dan Antioksidan mempunyai pengaruh terhadap inflamasi karena saponin seperti ginsenosides dari ginseng memiliki sifat antioksidan kuat yang mampu menetralkan ROS dan mengurangi stres oksidatif. Penelitian menunjukkan bahwa ginsenosides mengurangi peradangan dengan menurunkan ROS dan menghambat aktivasi jalur NF- $\kappa$ B yang dipicu oleh stres oksidatif. Selain sebagai penghambat COX-2 dan NF- $\kappa$ B, curcumin juga bekerja sebagai antioksidan yang dapat menetralkan radikal bebas, serta meningkatkan aktivitas enzim antioksidan endogen seperti superoxide dismutase (SOD) dan catalase (Menon and Sudheer, 2007)..

5. Pengaruh Terpenoid terhadap Inflamasi Kronis dan Penyakit Autoimun

Selain mengurangi inflamasi akut, terpenoid juga memiliki peran penting dalam mengatasi inflamasi kronis yang terkait dengan penyakit autoimun seperti rheumatoid arthritis, penyakit Crohn, dan psoriasis. Pada rheumatoid arthritis, terpenoid seperti  $\beta$ -caryophyllene, yang merupakan seskuiterpenoid, telah terbukti mengurangi peradangan sendi pada model hewan rheumatoid arthritis dengan menghambat produksi sitokin inflamasi di sinovium (lapisan membran sendi) (Tyagi *et al.*, 2020). Sedangkan pada penyakit Inflammatory Bowel Disease (IBD), terpenoid seperti rosmarinic acid dari rosemary (*Rosmarinus officinalis*) dapat mengurangi peradangan pada usus yang terjadi pada IBD. Mekanismenya adalah melalui penghambatan TNF- $\alpha$  dan IL-1 $\beta$  serta meningkatkan ekspresi IL-10 di jaringan usus.

6. Mekanisme Interaksi Terpenoid dengan Reseptor dan Jalur Sinyal Inflamasi

Terpenoid juga berinteraksi dengan berbagai reseptor yang berperan dalam jalur inflamasi, seperti reseptor PPAR (Peroxisome Proliferator-Activated Receptors) dan CB2 (Cannabinoid Receptor Type 2). PPAR- $\gamma$  adalah reseptor

nuklir yang berperan dalam regulasi metabolisme lipid dan inflamasi. Terpenoid seperti  $\beta$ -caryophyllene dapat mengaktifkan PPAR- $\gamma$ , yang menghasilkan efek antiinflamasi dengan menekan ekspresi gen proinflamasi yang diatur oleh NF- $\kappa$ B (Hashiesh *et al.*, 2021).

Pada interaksi dengan CB2, terpenoid seperti  $\beta$ -caryophyllene juga berinteraksi dengan reseptor cannabinoid CB2, yang berperan dalam meredakan peradangan di jaringan imun dan sistem saraf. Aktivasi CB2 oleh  $\beta$ -caryophyllene memicu pelepasan mediator antiinflamasi seperti IL-10 dan menekan aktivasi makrofag proinflamasi.

## **STEROID DALAM PENGOBATAN ANTIINFLAMASI: ALAM VS SINTETIS**

Steroid adalah senyawa yang memiliki efek luas dalam pengaturan proses biologis, termasuk inflamasi. Dalam pengobatan antiinflamasi, steroid dapat berasal dari alam (fitosterol) maupun hasil sintesis kimia (kortikosteroid). Keduanya memiliki potensi besar dalam terapi inflamasi, namun dengan perbedaan mendasar dalam mekanisme aksi, keamanan, dan efek samping. Sub bab ini akan membahas perbandingan antara steroid alami dan sintetis dalam konteks terapi antiinflamasi.

Steroid adalah kelas senyawa organik dengan struktur dasar siklopentanoperhidrofenantren yang terdiri dari tiga cincin sikloheksana dan satu cincin siklopentana. Steroid dapat dikelompokkan menjadi beberapa kategori berdasarkan sumber dan fungsinya (Kime, 1987):

- ✚ Steroid Alam (Fitosterol): Ditemukan terutama dalam tanaman, fitosterol adalah komponen struktural penting dari membran sel tanaman, yang memiliki fungsi biologis mirip dengan kolesterol pada hewan. Fitosterol seperti  $\beta$ -sitosterol, stigmasterol, dan campesterol banyak ditemukan pada berbagai tanaman dan telah lama digunakan dalam pengobatan tradisional.
- ✚ Steroid Hewani dan Sintetis: Steroid hewani, seperti hormon kortikosteroid yang diproduksi di kelenjar adrenal manusia, berperan dalam respon inflamasi dan imunomodulasi. Steroid sintetis, seperti prednison, deksametason, dan hidrokortison, adalah turunan kortikosteroid yang dikembangkan untuk memperkuat efek antiinflamasi.

## 1. Mekanisme Kerja Steroid Alami (Fitosterol)

Fitosterol dikenal memiliki aktivitas antiinflamasi yang efektif, meskipun mekanisme kerjanya tidak setajam kortikosteroid sintetis. Mekanisme kerja utama fitosterol melibatkan penghambatan jalur proinflamasi dan modulasi keseimbangan sitokin, serta peningkatan aktivitas antioksidan (Feng *et al.*, 2020). Mekanisme kerja steroid sebagai antiinflamasi yaitu:

- ✓ Inhibisi Jalur NF- $\kappa$ B: mirip dengan beberapa terpenoid, fitosterol seperti  $\beta$ -sitosterol dapat menghambat aktivasi NF- $\kappa$ B, faktor transkripsi utama yang mengendalikan ekspresi gen proinflamasi, termasuk TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , dan COX-2. Penghambatan NF- $\kappa$ B ini menekan produksi mediator inflamasi, sehingga mengurangi peradangan sistemik maupun lokal.
- ✓ Modulasi Sitokin Proinflamasi dan Anti-inflamasi: fitosterol mengurangi produksi sitokin proinflamasi, termasuk TNF- $\alpha$  dan IL-6, sambil meningkatkan produksi sitokin antiinflamasi seperti IL-10. Contohnya, stigmasterol dari kedelai dapat menekan pelepasan IL-1 $\beta$  dan TNF- $\alpha$  dalam model peradangan kronis.
- ✓ Efek Antioksidan: beberapa fitosterol, terutama  $\beta$ -sitosterol, juga bertindak sebagai antioksidan yang menetralkan radikal bebas. Pengurangan stres oksidatif oleh fitosterol dapat membantu menekan inflamasi kronis yang disebabkan oleh ROS (Reactive Oxygen Species) (Veza *et al.*, 2020).

## 2. Mekanisme Kerja Kortikosteroid Sintetis

Kortikosteroid sintetis, seperti prednison dan deksametason, adalah agen antiinflamasi yang sangat poten. Mereka bekerja dengan meniru aksi kortisol, hormon steroid alami yang diproduksi oleh kelenjar adrenal, dalam menekan respons inflamasi. Mekanisme kerja utama kortikosteroid sintetis yaitu:

- ✓ Penghambatan Fosfolipase A2 dan COX-2: kortikosteroid bekerja dengan menghambat enzim fosfolipase A2 yang memicu pelepasan asam arakidonat dari membran sel (Chang, Musser and McGregor, 1987). Asam arakidonat adalah prekursor bagi sintesis prostaglandin dan leukotrien, yang merupakan mediator kunci dalam inflamasi. Dengan menekan fosfolipase A2, kortikosteroid secara langsung menghambat produksi mediator inflamasi tersebut. Kortikosteroid juga menekan ekspresi

COX-2, enzim yang bertanggung jawab dalam sintesis prostaglandin proinflamasi (Goppelt-Struebe, 1997).

- ✓ Modulasi Gen Proinflamasi: kortikosteroid memasuki sel dan berikatan dengan reseptor glukokortikoid di sitoplasma. Kompleks ini kemudian berpindah ke nukleus untuk menghambat ekspresi gen yang mengkodekan sitokin proinflamasi seperti TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , dan IL-6. Selain itu, kortikosteroid juga meningkatkan ekspresi gen antiinflamasi, seperti IL-10.
  - ✓ Supresi Sistem Imun: kortikosteroid memiliki efek immunosupresif yang kuat, yang berguna dalam mengendalikan reaksi inflamasi berlebihan pada kondisi autoimun seperti lupus, rheumatoid arthritis, dan penyakit radang usus (Zeng *et al.*, 2022). Namun, efek immunosupresif ini juga meningkatkan risiko infeksi pada pasien yang menggunakan kortikosteroid dalam jangka panjang.
3. Perbandingan Efikasi dan Efek Samping: Steroid Alami vs Sintetis

Baik steroid alami (fitosterol) maupun sintetis memiliki peran penting dalam pengobatan inflamasi, namun dengan perbedaan signifikan dalam efikasi dan profil efek samping.

- ✚ Efikasi: pada steroid alami (Fitosterol), meskipun memiliki sifat antiinflamasi, fitosterol cenderung bekerja lebih lambat dan kurang poten dibandingkan kortikosteroid sintetis. Aktivitas antiinflamasi fitosterol lebih cocok untuk kondisi inflamasi ringan hingga sedang, dan sering digunakan sebagai terapi komplementer dalam pengobatan herbal tradisional. Sedangkan pada penggunaan kortikosteroid sintetis, steroid sintetis seperti prednison dan deksametason memiliki potensi yang jauh lebih besar dalam mengatasi inflamasi akut dan kronis (Williams, 2018). Mereka sangat efektif dalam menekan inflamasi berat, terutama pada penyakit autoimun dan alergi parah. Namun, efektivitas yang tinggi ini sering disertai dengan risiko efek samping yang serius.
- ✚ Efek Samping: pada steroid alami (Fitosterol), fitosterol umumnya memiliki profil keamanan yang baik dan efek samping minimal. Penggunaan jangka panjang fitosterol biasanya aman, karena tidak menyebabkan ketergantungan atau penekanan sistem imun yang parah. Sedangkan pada kortikosteroid sintetis, efek samping

kortikosteroid sintetis cenderung serius, terutama jika digunakan dalam jangka panjang. Efek samping umum meliputi osteoporosis, hipertensi, hiperglikemia, atrofi otot, peningkatan risiko infeksi, dan sindrom Cushing (kelebihan kortisol) (Stanbury and Graham, 1998). Ketergantungan terhadap kortikosteroid juga merupakan masalah yang serius, karena penarikan obat secara mendadak dapat menyebabkan insufisiensi adrenal.

#### 4. Aplikasi Klinis Steroid dalam Terapi Antiinflamasi

Aplikasi klinis steroid, baik alami maupun sintetis, melibatkan berbagai kondisi inflamasi yang memerlukan pengobatan efektif dan terarah. Beberapa kondisi yang sering diobati dengan steroid meliputi:

- Kondisi yang diobati dengan fitosterol: fitosterol, karena sifatnya yang lebih ringan, sering digunakan untuk mengatasi inflamasi pada gangguan metabolik dan jantung, seperti hiperkolesterolemia dan atherosclerosis. Selain itu, fitosterol juga digunakan sebagai terapi tambahan untuk mengurangi peradangan ringan pada osteoarthritis dan alergi musiman.
- Kondisi yang diobati dengan kortikosteroid sintetis: kortikosteroid sintetis digunakan secara luas dalam pengobatan kondisi inflamasi berat, seperti:
  - Rheumatoid arthritis: Kortikosteroid membantu mengurangi peradangan sendi dan memperlambat kerusakan jaringan.
  - Penyakit autoimun: Penyakit seperti lupus eritematosus sistemik dan penyakit Crohn diobati dengan kortikosteroid untuk menekan respon imun berlebih yang memicu peradangan.
  - Asma berat dan penyakit paru obstruktif kronik (PPOK): Kortikosteroid inhalasi seperti budesonide digunakan untuk mengontrol inflamasi saluran napas.
  - Reaksi alergi parah: Kortikosteroid digunakan untuk mengatasi peradangan yang diakibatkan oleh alergi, termasuk anafilaksis, edema laring, dan urtikaria.

### **PERAN TERPENOID DAN STEROID DALAM PENANGANAN PENYAKIT INFLAMASI**

Penyakit inflamasi, baik yang akut maupun kronis, merupakan masalah kesehatan global yang membutuhkan perhatian serius. Baik terpenoid maupun steroid memainkan peran penting dalam penanganan kondisi-kondisi ini. Penyakit inflamasi adalah kondisi di

mana tubuh mengalami reaksi peradangan sebagai respons terhadap cedera, infeksi, atau iritasi. Peradangan adalah proses biologis yang melibatkan pembuluh darah, sel-sel kekebalan, dan mediator kimia untuk melawan penyebab kerusakan. Jenis-jenis penyakit inflamasi mencakup:

- ✚ Penyakit inflamasi akut: reaksi inflamasi yang berlangsung dalam waktu singkat, biasanya disebabkan oleh infeksi atau cedera. Contoh: infeksi saluran pernapasan, luka, dan radang tenggorokan.
- ✚ Penyakit inflamasi kronis: inflamasi berkepanjangan yang dapat berlangsung selama berbulan-bulan atau bertahun-tahun, seringkali terkait dengan kondisi autoimun atau penyakit degeneratif. Contoh: rheumatoid arthritis, penyakit Crohn, dan asma.

Terpenoid, yang terdiri dari ribuan senyawa, memiliki aktivitas biologis yang bermanfaat dalam pengobatan penyakit inflamasi. Sumber utama terpenoid meliputi tanaman obat, minyak esensial, dan produk alami lainnya. Beberapa terpenoid yang terkenal dengan potensi antiinflamasi adalah:

1. Limonene: ditemukan dalam minyak citrus, limonene menunjukkan efek antiinflamasi dengan mengurangi produksi sitokin proinflamasi dan meningkatkan aktivitas antioksidan (Vieira *et al.*, 2018). Limonene juga telah diteliti untuk kemampuannya dalam meredakan gejala peradangan pada asma.
2. Curcumin: senyawa aktif dari kunyit yang dikenal luas, curcumin memiliki efek antiinflamasi yang kuat dengan menghambat jalur NF- $\kappa$ B dan mengurangi produksi mediator inflamasi. Curcumin telah terbukti efektif dalam pengobatan arthritis, radang usus, dan kondisi inflamasi lainnya.
3. Beta-Caryophyllene: terpenoid yang ditemukan dalam minyak cengkeh dan minyak daun kemangi, beta-caryophyllene bekerja dengan cara mengikat reseptor cannabinoid CB2, yang berperan dalam modulasi respons inflamasi. Penelitian menunjukkan bahwa beta-caryophyllene dapat mengurangi gejala inflamasi pada penyakit arthritis dan gangguan neurodegenerative (Bell *et al.*, 2021).

Steroid, terutama kortikosteroid, merupakan pilar utama dalam pengobatan penyakit inflamasi. Mereka memiliki efek yang luas dalam mengatur respon imun dan inflamasi. Beberapa kortikosteroid yang umum digunakan meliputi:

1. Deksametason: digunakan untuk berbagai kondisi inflamasi, termasuk radang sendi, asma, dan alergi parah.

Deksametason efektif dalam mengurangi gejala inflamasi dan mempercepat pemulihan (Laurell and Zetterström, 2002).

2. Prednison: steroid oral yang sering diresepkan untuk kondisi seperti lupus, penyakit Crohn, dan dermatitis. Prednison bekerja dengan menekan sistem kekebalan dan mengurangi peradangan (Barnes, 2006).
3. Hidrokortison: steroid yang digunakan untuk mengobati kondisi inflamasi kulit, serta sebagai pengganti hormon pada insufisiensi adrenal. Hidrokortison juga membantu mengurangi gejala inflamasi pada penyakit autoimun.

Banyak penelitian yang menunjukkan efektivitas terpenoid dan steroid dalam menangani penyakit inflamasi. Beberapa bukti klinis penting meliputi:

- ❖ Uji klinis terpenoid: penelitian mengenai curcumin menunjukkan pengurangan gejala dan penanda inflamasi pada pasien dengan arthritis rheumatoid. Selain itu, studi tentang limonene mengungkapkan perbaikan signifikan pada pasien asma dengan penggunaan limonene dalam pengobatan tambahan.
- ❖ Uji klinis steroid: studi longitudinal mengenai penggunaan kortikosteroid dalam pengobatan penyakit autoimun menunjukkan bahwa pengobatan steroid secara signifikan mengurangi peradangan dan gejala yang menyertai. Selain itu, penggunaan deksametason sebagai terapi awal untuk COVID-19 telah menunjukkan pengurangan mortalitas pada pasien dengan gejala parah (Ahmed and Hassan, 2020).

Kombinasi terpenoid dan steroid dapat memberikan manfaat sinergis dalam pengobatan penyakit inflamasi. Terpenoid dapat meningkatkan efek terapeutik steroid, mengurangi kebutuhan dosis steroid, dan meminimalkan efek samping. Beberapa pendekatan yang menarik mencakup: Terapi kombinasi dengan menggabungkan kortikosteroid dengan terpenoid seperti curcumin dapat memberikan efek antiinflamasi yang lebih kuat dan berkelanjutan, yang bermanfaat dalam pengelolaan kondisi inflamasi kronis. Selain itu penggunaan terpenoid dalam regimen pengobatan dapat membantu menurunkan dosis steroid yang diperlukan, sehingga mengurangi risiko efek samping jangka panjang.

Dalam penggunaan terpenoid dan steroid dalam terapi inflamasi juga memiliki tantangan dan hambatan, diantaranya meliputi:

- ✚ Efek samping: penggunaan steroid jangka panjang dapat menyebabkan efek samping serius seperti osteoporosis,

diabetes, dan infeksi. Hal ini mendorong penelitian untuk menemukan alternatif yang lebih aman.

- ✚ Bioavailabilitas terpenoid: banyak terpenoid memiliki bioavailabilitas yang rendah, yang mengurangi efektivitasnya. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk meningkatkan formulasi dan metode pengantaran terpenoid.
- ✚ Regulasi dan standarisasi: standarisasi produk herbal dan terpenoid dalam praktik klinis menjadi tantangan. Diperlukan penelitian lebih lanjut untuk menentukan dosis yang tepat dan keamanan penggunaannya.

### **KOMBINASI TERPENOID DAN STEROID: PENDEKATAN SINERGIS DALAM PENGOBATAN ANTIINFLAMASI**

Dalam penanganan penyakit inflamasi, pendekatan kombinasi yang menggabungkan senyawa alami seperti terpenoid dengan steroid sintetis telah menunjukkan potensi untuk meningkatkan efektivitas terapeutik sambil meminimalkan efek samping. Kombinasi terpenoid dan steroid dapat dipahami melalui dua pendekatan dasar (Groussin and Antoniotti, 2012):

1. Mekanisme aksi yang berbeda: terpenoid dan steroid memiliki mekanisme aksi yang berbeda dalam mengendalikan peradangan. Steroid bekerja melalui penghambatan jalur inflamasi yang lebih langsung dan memperbaiki respon imun, sedangkan terpenoid, seperti curcumin dan limonene, berfungsi dengan mengurangi produksi sitokin proinflamasi dan meningkatkan aktivitas antioksidan. Penggabungan kedua senyawa ini memungkinkan pengendalian inflamasi yang lebih komprehensif.
2. Pengurangan efek samping: steroid, terutama saat digunakan dalam dosis tinggi atau untuk jangka panjang, dapat menimbulkan efek samping serius, seperti osteoporosis, diabetes, dan peningkatan risiko infeksi. Penambahan terpenoid yang memiliki profil keamanan lebih baik dapat mengurangi dosis steroid yang diperlukan, sehingga meminimalkan risiko efek samping tersebut.

Oleh karenanya penggabungan terpenoid dan steroid dalam terapi inflamasi menawarkan beberapa manfaat potensial:

- ✚ Efektivitas yang ditingkatkan: kombinasi senyawa dapat memberikan efek sinergis yang mengarah pada pengurangan gejala inflamasi yang lebih cepat dan lebih efektif. Misalnya, studi menunjukkan bahwa penggunaan curcumin bersamaan dengan kortikosteroid dapat mengurangi gejala arthritis lebih cepat dibandingkan penggunaan steroid saja.

- ✚ Perbaikan kualitas hidup: dengan mengurangi efek samping dan meningkatkan efektivitas terapi, kombinasi ini dapat berkontribusi pada perbaikan kualitas hidup pasien yang menderita penyakit inflamasi kronis.
- ✚ Peningkatan kepatuhan pasien: terapi yang lebih aman dan efektif dapat meningkatkan kepatuhan pasien terhadap pengobatan, mengurangi risiko komplikasi yang terkait dengan penyakit inflamasi yang tidak terkelola dengan baik.

Beberapa studi klinis dan praklinis telah mengeksplorasi manfaat kombinasi terpenoid dan steroid. Studi pada arthritis menunjukkan bahwa pasien dengan arthritis rheumatoid yang menerima terapi kombinasi curcumin dan kortikosteroid menunjukkan perbaikan yang signifikan dalam gejala, dibandingkan dengan mereka yang hanya menerima kortikosteroid (Chandran and Goel, 2012). Penggunaan Limonene dalam terapi pada model hewan menemukan bahwa limonene dapat meningkatkan efektivitas dekstametason dalam mengurangi peradangan, menunjukkan potensi untuk digunakan sebagai terapi tambahan dalam kondisi inflamasi seperti asma. Begitupun dengan kombinasi fitosterol dengan kortikosteroid menunjukkan bahwa penggunaan fitosterol sebagai adjuvan dalam terapi steroid dapat mengurangi dosis steroid yang diperlukan, sambil tetap mempertahankan efektivitas dalam mengelola peradangan.

Meskipun terdapat banyak manfaat, terdapat beberapa tantangan dalam penerapan terapi kombinasi terpenoid dan steroid:

- ✓ Interaksi obat: kombinasi senyawa alami dengan obat sintesis dapat menghasilkan interaksi obat yang tidak terduga. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk memahami potensi interaksi antara terpenoid dan steroid dalam konteks pengobatan inflamasi.
- ✓ Dosis yang optimal: menentukan dosis yang tepat untuk kombinasi terpenoid dan steroid bisa menjadi tantangan. Dosis yang tidak tepat dapat mengurangi efektivitas atau meningkatkan risiko efek samping.
- ✓ Variabilitas individual: respons terhadap terapi kombinasi dapat bervariasi antar individu, tergantung pada faktor genetik, kondisi kesehatan yang mendasari, dan pola hidup. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengidentifikasi biomarker yang dapat memprediksi respons terhadap kombinasi terapi.

Penelitian mengenai kombinasi terpenoid dan steroid dalam pengobatan inflamasi masih dalam tahap awal. Diperlukan lebih banyak studi yang mendalam untuk mengeksplorasi mekanisme aksi,

efektivitas, dan keamanan terapi kombinasi ini dalam konteks berbagai penyakit inflamasi. Inovasi dalam formulasi dan metode pengantaran untuk terpenoid dan steroid dapat meningkatkan bioavailabilitas dan efektivitas kombinasi ini. Serta memahami faktor genetik yang memengaruhi respons terhadap terapi kombinasi dapat membantu dalam pengembangan pendekatan pengobatan yang lebih personal dan efektif.

Kombinasi terpenoid dan steroid menawarkan pendekatan yang menjanjikan dalam pengobatan penyakit inflamasi. Dengan memanfaatkan mekanisme aksi yang berbeda dan mengurangi risiko efek samping, terapi kombinasi ini dapat meningkatkan efektivitas pengobatan dan kualitas hidup pasien. Meskipun masih banyak tantangan yang harus diatasi, penelitian yang berkelanjutan dalam bidang ini akan membuka peluang baru untuk pengobatan inflamasi yang lebih baik dan lebih aman di masa depan. Tantangan dan peluang dalam penelitian terpenoid dan steroid sebagai agen antiinflamasi sangat beragam. Meskipun ada hambatan dalam hal pemahaman mekanisme, interaksi obat, dan regulasi, minat yang meningkat dalam pengobatan herbal dan kemajuan teknologi menawarkan peluang yang signifikan untuk pengembangan terapi baru. Arah penelitian yang berfokus pada kombinasi terapi, formulasi baru, dan evaluasi jangka panjang dapat memberikan kontribusi penting dalam meningkatkan pengobatan penyakit inflamasi dan meningkatkan kualitas hidup pasien

- Aggarwal, S. *et al.* (2006) 'Curcumin (Diferuloylmethane) Down-Regulates Expression of Cell Proliferation and Antiapoptotic and Metastatic Gene Products through Suppression of I $\kappa$ B $\alpha$  Kinase and Akt Activation', *Molecular Pharmacology*, 69(1), pp. 195–206. Available at: <https://doi.org/10.1124/mol.105.017400>.
- Ahmed, M.H. and Hassan, A. (2020) 'Dexamethasone for the Treatment of Coronavirus Disease (COVID-19): a Review', *SN Comprehensive Clinical Medicine*, 2(12), pp. 2637–2646. Available at: <https://doi.org/10.1007/s42399-020-00610-8>.
- Banday, A. H. (Ed.). (2023). *Steroids and their Medicinal Potential*. Bentham Science Publishers.
- Barnes, P.J. (2006) 'How corticosteroids control inflammation: Quintiles Prize Lecture 2005', *British Journal of Pharmacology*, 148(3), pp. 245–254. Available at: <https://doi.org/https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0706736>.
- Bell, S. J., Gomez-Pinilla, F., & Ling, P. R. (2021). Beta-caryophyllene, an anti-inflammatory natural compound, improves cognition. *Journal of Food & Nutritional Sciences*, 3(2), Journal-of.
- Böttger, A. *et al.* (2018) 'Terpenes and Terpenoids BT - Lessons on Caffeine, Cannabis & Co: Plant-derived Drugs and their Interaction with Human Receptors', in A. Böttger *et al.* (eds). Cham: Springer International Publishing, pp. 153–170. Available at: [https://doi.org/10.1007/978-3-319-99546-5\\_10](https://doi.org/10.1007/978-3-319-99546-5_10).
- Brown, G. D. (2010). The biosynthesis of artemisinin (Qinghaosu) and the phytochemistry of *Artemisia annua* L.(Qinghao). *Molecules*, 15(11), 7603-7698.
- Chandran, B. and Goel, A. (2012) 'A Randomized, Pilot Study to Assess the Efficacy and Safety of Curcumin in Patients with Active Rheumatoid Arthritis', *Phytotherapy Research*, 26(11), pp. 1719–1725. Available at: <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/ptr.4639>.
- Chang, J., Musser, J.H. and McGregor, H. (1987) 'Phospholipase A2: Function and pharmacological

- regulation', *Biochemical Pharmacology*, 36(15), pp. 2429–2436. Available at: [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0006-2952\(87\)90512-0](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0006-2952(87)90512-0).
- CLAMAN, H.N. (1984) '6 - Anti-inflammatory Effects of Corticosteroids', *Clinics in Immunology and Allergy*, 4(2), pp. 317–329. Available at: [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0260-4639\(22\)00182-7](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0260-4639(22)00182-7).
- Dey, R., Dey, S., Samadder, A., Saxena, A. K., & Nandi, S. (2022). Natural inhibitors against potential targets of cyclooxygenase, lipoxygenase and leukotrienes. *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening*, 25(14), 2341-2357.
- Feng, S., Belwal, T., Li, L., Limwachiranon, J., Liu, X., & Luo, Z. (2020). Phytosterols and their derivatives: Potential health-promoting uses against lipid metabolism and associated diseases, mechanism, and safety issues. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 19(4), 1243-1267.
- Gonçalves, E. C., Baldasso, G. M., Bicca, M. A., Paes, R. S., Capasso, R., & Dutra, R. C. (2020). Terpenoids, cannabimimetic ligands, beyond the cannabis plant. *Molecules*, 25(7), 1567.
- Gonzalez-Burgos, E., & Gomez-Serranillos, M. P. (2012). Terpene compounds in nature: a review of their potential antioxidant activity. *Current medicinal chemistry*, 19(31), 5319-5341.
- Goppelt-Struebe, M. (1997) 'Molecular mechanisms involved in the regulation of prostaglandin biosynthesis by glucocorticoids', *Biochemical Pharmacology*, 53(10), pp. 1389–1395. Available at: [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0006-2952\(97\)00018-X](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0006-2952(97)00018-X).
- Groussin, A.-L. and Antoniotti, S. (2012) 'Valuable chemicals by the enzymatic modification of molecules of natural origin: Terpenoids, steroids, phenolics and related compounds', *Bioresource Technology*, 115, pp. 237–243. Available at: <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.biortech.2011.10.050>.
- Hashiesh, H.M. *et al.* (2021) 'A focused review on CB2 receptor-selective pharmacological properties and

- therapeutic potential of  $\beta$ -caryophyllene, a dietary cannabinoid', *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 140, p. 111639. Available at: <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111639>.
- Kime, D.E. (1987) 'The Steroids BT - Fundamentals of Comparative Vertebrate Endocrinology', in I. Chester-Jones, P.M. Ingleton, and J.G. Phillips (eds). Boston, MA: Springer US, pp. 3–56. Available at: [https://doi.org/10.1007/978-1-4899-3617-2\\_1](https://doi.org/10.1007/978-1-4899-3617-2_1).
- Laurell, C.-G. and Zetterström, C. (2002) 'Effects of dexamethasone, diclofenac, or placebo on the inflammatory response after cataract surgery', *British Journal of Ophthalmology*, 86(12), pp. 1380–1384. Available at: <https://doi.org/10.1136/bjo.86.12.1380>.
- Menon, V. P., & Sudheer, A. R. (2007). Antioxidant and anti-inflammatory properties of curcumin. The molecular targets and therapeutic uses of curcumin in health and disease, 105-125.
- Ogbe, R. J., Ochalefu, D. O., Mafulul, S. G., & Olaniru, O. B. (2015). A review on dietary phytosterols: Their occurrence, metabolism and health benefits. *Asian J. Plant Sci. Res*, 5(4), 10-21.
- Quintans, J.S.S. *et al.* (2019) 'Monoterpenes modulating cytokines - A review', *Food and Chemical Toxicology*, 123, pp. 233–257. Available at: <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.fct.2018.10.058>.
- Shaharudin, N.S. *et al.* (2024) 'Targeting signaling pathways with andrographolide in cancer therapy (Review)', *Mol Clin Oncol*, 21(5), p. 81. Available at: <https://doi.org/10.3892/mco.2024.2779>.
- STANBURY, R.M. and GRAHAM, E.M. (1998) 'Systemic corticosteroid therapy\textemdash\side effects and their management', *British Journal of Ophthalmology*, 82(6), pp. 704–708. Available at: <https://doi.org/10.1136/bjo.82.6.704>.
- Takei, M., Tachikawa, E. and Umeyama, A. (2008) 'Dendritic Cells Promoted by Ginseng Saponins Drive a Potent Th1 Polarization', *Biomarker Insights*, 3, p. BMI.S585. Available at:

- <https://doi.org/10.4137/BMI.S585>.
- Tarkowská, D. and Strnad, M. (2016) 'Plant ecdysteroids: plant sterols with intriguing distributions, biological effects and relations to plant hormones', *Planta*, 244(3), pp. 545–555. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00425-016-2561-z>.
- Toffolatti, S.L. *et al.* (2021) '16 - Role of terpenes in plant defense to biotic stress', in S.B.T.-B.A. and S.M. Jogaiah (ed.). Woodhead Publishing, pp. 401–417. Available at: <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-12-822919-4.00016-8>.
- Tyagi, V. *et al.* (2020) 'Essential oil-based nanostructures for inflammation and rheumatoid arthritis', *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 60, p. 101983. Available at: <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jddst.2020.101983>.
- Veza, T., Canet, F., de Marañón, A. M., Bañuls, C., Rocha, M., & Víctor, V. M. (2020). Phytosterols: nutritional health players in the management of obesity and its related disorders. *Antioxidants*, 9(12), 1266.
- Vieira, A.J. *et al.* (2018) 'Limonene: Aroma of innovation in health and disease', *Chemico-Biological Interactions*, 283, pp. 97–106. Available at: <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.cbi.2018.02.007>.
- Vishwakarma, R. K., & Negi, D. S. (2020). The development of COX-1 and COX-2 inhibitors: a review. *Int J Pharm Sci Res*, 11(8), 3544.
- Williams, D.M. (2018) 'Clinical Pharmacology of Corticosteroids', *Respiratory Care*, 63(6), pp. 655–670. Available at: <https://doi.org/10.4187/respcare.06314>.
- Zeng, L. *et al.* (2022) 'Efficacy and Safety of Mesenchymal Stem Cell Transplantation in the Treatment of Autoimmune Diseases (Rheumatoid Arthritis, Systemic Lupus Erythematosus, Inflammatory Bowel Disease, Multiple Sclerosis, and Ankylosing Spondylitis): A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trial', *Stem Cells International*, 2022(1), p. 9463314. Available

at:

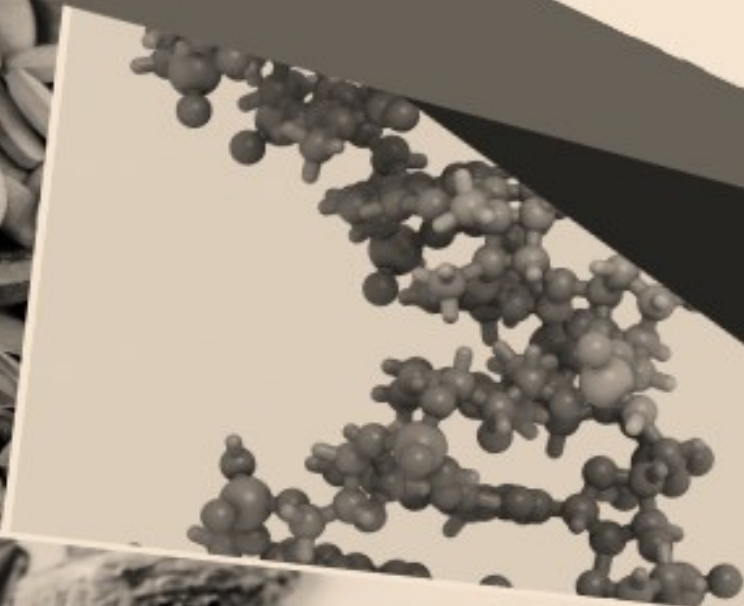
<https://doi.org/https://doi.org/10.1155/2022/946331>

4.

Zhao, Q. *et al.* (2023) 'Molecular mechanism of the anti-inflammatory effects of plant essential oils: A systematic review', *Journal of Ethnopharmacology*, 301, p. 115829. Available at: <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jep.2022.115829>.



Penulis lahir di Ujung Pandang (sekarang Makassar) pada tanggal 08 Februari 1983 dan terakhir menempuh pendidikan di Universitas Hasanuddin pada tahun 2017. Saat ini tercatat sebagai staff dosen di Universitas Jenderal Soedirman.



# BAB 7

## GLIKOSIDA : VARIASI STRUKTUR DAN EFEK TERAPEUTIK



*Muchammad Reza Ghozaly*

**E-mail: [reza.ghozaly@esaunggul.ac.id](mailto:reza.ghozaly@esaunggul.ac.id)**

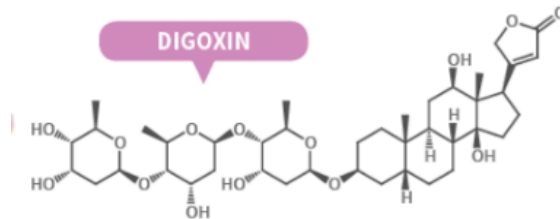
### PENDAHULUAN

Metabolit sekunder adalah senyawa yang dihasilkan dari proses metabolisme sekunder, dikatakan bahwa metabolit sekunder ini merupakan timbunan energi dan makanan sehingga memiliki fungsi sebagai sumber energi dan sebagai cadangan energi untuk organisme tersebut. Metabolit sekunder umumnya terdapat pada setiap makhluk hidup, tetapi lebih banyak ditemukan pada tumbuhan dibandingkan hewan. Pada tumbuhan, metabolit sekunder

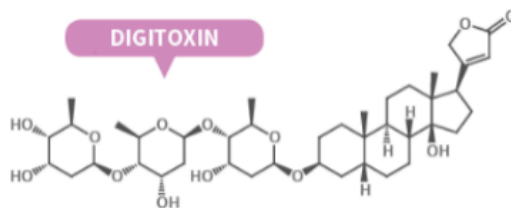
memiliki peran sebagai mekanisme pertahanan diri, dengan tujuan untuk mempertahankan eksistensinya, maupun memberikan karakteristik yang khas seperti senyawa warna dalam suatu tumbuhan. Senyawa yang termasuk ke dalam metabolit sekunder salah satu diantaranya adalah glikosida.

Glikosida, senyawa organik yang terdiri dari gula (glikon) terikat pada non-gula (aglikon), merupakan kelompok metabolit sekunder yang sangat beragam dan penting dalam dunia tumbuhan. Keberagaman struktur glikosida ini berkorelasi dengan beragam pula aktivitas biologisnya, mulai dari yang bersifat farmakologis hingga toksikologis.

Glikosida memainkan peranan penting dalam sistem hidup suatu organisme. Beberapa tumbuhan menyimpan senyawa-senyawa kimia dalam bentuk glikosida yang tidak aktif. Senyawa-senyawa kimia ini akan dapat kembali aktif dengan bantuan enzim hydrolase yang menyebabkan bagian gula putus, menghasilkan senyawa kimia yang siap untuk digunakan. Beberapa glikosida dalam tumbuhan digunakan dalam pengobatan, misalnya digoksin dan digitoksin



**Gambar 7.1** Digoksin



**Gambar 7.2** Digitoksin

Bab ini akan mengupas tuntas mengenai struktur, klasifikasi, sifat fisikokimia, biosintesis, hingga berbagai aktivitas biologis glikosida. Dengan pemahaman yang mendalam tentang glikosida, diharapkan pembaca dapat mengaplikasikan pengetahuan ini dalam berbagai bidang, seperti farmasi, kimia organik, dan ilmu pangan.

## DEFINISI DAN STRUKTUR GLIKOSIDA

### Definisi

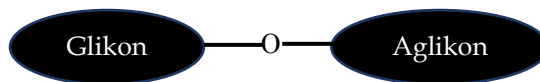
Glikosida merupakan suatu senyawa metabolis sekunder yang terdiri atas gabungan 2 senyawa. Glikosida tersusun dari gula yang disebut dengan glikon dan senyawa non gula yang disebut aglikon. Glikosida dihubungkan oleh berbagai macam unsur yang merupakan suatu ikatan atau jembatan. Ikatan tersebut dapat berupa unsur oksigen, contohnya:

- Jembatan oksigen (O-glikosida seperti dioscin),
- Jembatan nitrogen (N-glikosida seperti adenosine)
- Jembatan sulfur (S-glikosida seperti sinigrin),
- Jembatan karbon (C-glikosida seperti barbaloin).

Glikosida yang memiliki jembatan berupa molekul oksigen memiliki sifat mudah terurai oleh asam basa, enzim, air dan panas. Dimana semakin pekat kadar asam/basa/semakin panas maka glikosida semakin cepat dan mudah terhidrolisis. Enzim yang dapat memutus ikatan glikosida adalah glycosidic hydrolase. Jika glikosida terhidrolisis dan pecah menjadi dua bagian yaitu glikon dan aglikon, aglikon tidak akan larut dalam air namun larut dalam pelarut organik.

#### 1. Struktur Glikosida

Struktur umum glikosida terdiri dari dua komponen utama, yaitu komponen gula (glikon) dan komponen bukan gula (aglikon). Glikon merupakan bagian gula dari glikosida, yang dapat berupa monosakarida, disakarida, atau oligosakarida. Glikon terikat secara kovalen dengan aglikon melalui ikatan glikosidik (Dewick, 2019). Ikatan glikosidik terbentuk antara gugus hidroksil anomerik pada glikon dan gugus hidroksil atau amino pada aglikon.



**Gambar 7.3** Struktur glikosida

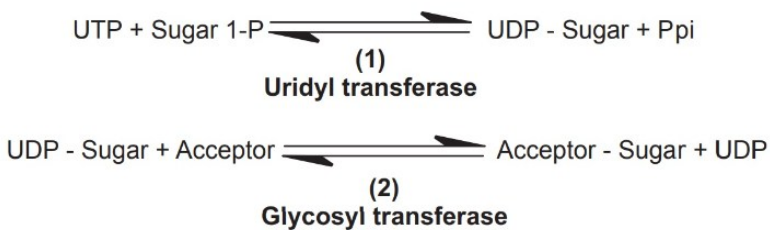
Variasi pada struktur glikon dan aglikon memberikan keragaman pada jenis dan aktivitas farmakologis glikosida. Glikon dapat berupa berbagai jenis gula, seperti glukosa, galaktosa, ramnosa, atau xilosa, sedangkan aglikon dapat berupa senyawa-senyawa dari berbagai kelas, seperti flavonoid, steroid, terpenoid, atau alkaloid.

## BIOSINTESIS GLIKOSIDA

Ada beberapa proses dalam biosintesis glikosida, yaitu :

1. Prekursor gula  
Glikosida umumnya berasal dari monosakarida seperti glukosa, yang dihasilkan melalui jalur glikolisis dan siklus Krebs. Monosakarida ini kemudian diaktifkan menjadi bentuk nukleotida gula, seperti UDP-glukosa.
2. Pembentukan ikatan glikosidik  
Enzim glikosiltransferase memfasilitasi transfer residu gula dari nukleotida gula ke aglikon, membentuk ikatan glikosidik. Proses ini sering terjadi di retikulum endoplasma atau aparatus Golgi.
3. Modifikasi aglikon  
Aglikon dapat mengalami berbagai modifikasi kimia sebelum atau setelah pembentukan ikatan glikosidik. Modifikasi ini termasuk hidrosilasi, metilasi, atau glukuronidasi, yang dilakukan oleh enzim spesifik.
4. Transport dan penyimpanan  
Glikosida yang telah terbentuk kemudian diangkut ke vakuola atau bagian lain dari sel untuk disimpan atau digunakan lebih lanjut. Transportasi ini sering melibatkan protein transporter khusus.

Glikosida merupakan produk kondensasi gula dan unit akseptor yang disebut aglikon. Reaksi terjadi dalam dua bagian seperti yang dijelaskan di bawah ini. Pertama, gula fosfat berikatan dengan uridin trifosfat (UTP) untuk menghasilkan gula—kompleks gula uridin difosfat. Kompleks gula nukleotida ini bereaksi dengan unit akseptor dalam reaksi kedua yang menghasilkan produksi glikosida.



**Gambar 7.4** Biosintesis glikosida

Setelah glikosida tersebut terbentuk, enzim spesifik lainnya dapat mentransfer unit gula lainnya dalam reaksi selanjutnya di mana glikosida yang terbentuk pada reaksi sebelumnya bekerja sebagai

akseptor untuk menyediakan di-, tri-, atau tetraglikosida dan seterusnya melalui reaksi berikutnya. Berikut ini adalah contoh biosintesis beberapa golongan senyawa glikosida :

- **Biosintesis Glikosida Fenolik:**  
Dimulai dengan prekursor fenilalanin yang diubah menjadi asam sinamat melalui jalur asam sikimat. Asam sinamat kemudian mengalami serangkaian reaksi enzimatis untuk menghasilkan berbagai fenolik glikosida.
- **Biosintesis Glikosida Terpenoid:**  
Terpenoid glikosida seperti saponin disintesis dari prekursor isopentenil pirofosfat (IPP) melalui jalur mevalonat atau jalur metileritritol fosfat (MEP). IPP kemudian dikondensasi menjadi unit terpenoid yang lebih besar dan diglikosilasi oleh glikosiltransferase.

## **SIFAT KIMIA DAN FISIKA**

### **Karakteristik Kimia**

- a. **Hidrofilik dan Lipofilik:** Bagian gula dari glikosida bersifat hidrofilik, sedangkan aglikon dapat bersifat lipofilik. Ini membuat glikosida memiliki karakter amfifilik.
- b. **Reaktivitas:** Glikosida dapat mengalami hidrolisis asam atau enzimatis untuk melepaskan gula dan aglikon. Hidrolisis ini penting dalam metabolisme glikosida di organisme hidup.
- c. **Stabilitas:** Glikosida umumnya stabil dalam kondisi netral atau sedikit asam, tetapi dapat terurai dalam kondisi basa atau sangat asam.
- d. **Keterlibatan dalam Reaksi Biokimia:** Glikosida sering terlibat dalam berbagai reaksi biokimia, termasuk detoksifikasi dan interaksi dengan reseptor spesifik dalam organisme

### **Karakteristik Fisika**

- a. **Wujud Fisik :** Glikosida biasanya ditemukan dalam bentuk padat atau kristal. Namun, beberapa glikosida dapat ditemukan dalam bentuk cair.
- b. **Titik Lebur:** Glikosida memiliki titik lebur yang bervariasi tergantung pada struktur spesifiknya. Biasanya, mereka memiliki titik lebur yang relatif tinggi.
- c. **Kelarutan:** Banyak glikosida yang larut dalam air karena komponen gula mereka, tetapi kelarutannya dapat bervariasi tergantung pada bagian aglikon (bagian bukan gula). Glikosida yang lebih besar cenderung lebih larut dalam pelarut organik.
- d. **Rasa:** Beberapa glikosida, seperti glikosida saponin, dapat memiliki rasa pahit, sementara yang lain, seperti glikosida steviol, memiliki rasa manis.

Glikosida adalah senyawa organik yang terdiri dari molekul gula yang terikat pada komponen non-gula (aglikon) melalui ikatan glikosidik. Pembentukan glikosida merupakan proses biokimia penting yang terjadi di berbagai organisme, termasuk 13 tumbuhan, hewan, dan mikroorganisme.

Ikatan glikosidik adalah jenis ikatan kovalen yang menghubungkan molekul gula (glikon) dengan molekul non-gula (aglikon). Pembentukan ikatan ini biasanya melibatkan reaksi antara gugus hidroksil pada molekul gula dengan gugus hidroksil, amina, atau tiol pada aglikon. Pembentukan glikosida umumnya terjadi melalui reaksi kondensasi, di mana molekul udara dilepaskan. Proses ini dapat dikatalisis oleh enzim glikosiltransferase atau dilakukan secara kimia dengan menggunakan katalis asam. Enzim glikosiltransferase memainkan peran kunci dalam biosintesis glikosida. Enzim ini mentransfer residu gula dari donor nukleotida-gula (seperti UDP-glukosa) ke akseptor molekul aglikon, membentuk ikatan glikosidik.

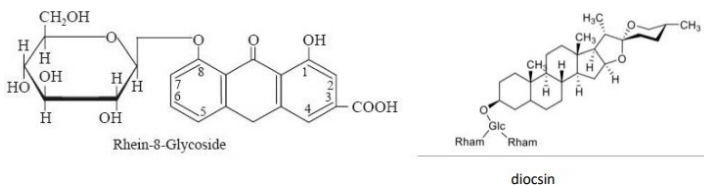
Metilglikosida yang dihasilkan dari reaksi glukosa dengan logam alkohol disebut juga metilglukosida. Ada dua senyawa yang terbentuk dari reaksi ini, yaitu metil- $\alpha$ -Dglukosida atau metil- $\alpha$ -D glukopiranosida dan metil- $\beta$ -D-glukosida atau metil- $\beta$ -Dglukopiranosida. Kedua senyawa ini berbeda dalam hal rotasi optik, kelarutan serta sifat fisika lainnya. Dengan hidrolisis, metil glikosida dapat diubah menjadi karbohidrat dan metilalkohol.

## **KLASIFIKASI GLIKOSIDA**

### **Jenis Ikatan antara Glikon dan Aglikon**

#### **a. O-Glikosida**

O-Glikosida merupakan senyawa glikosida yang dimana gugus gulanya berikatan dengan unsur oksigen. ikatan ini dapat dihidrolisis dengan tambahan asam ataupun basa. Contoh glikosida yang memiliki ikatan O-glikosida adalah diosin, glukoranilin, Rein-8-glukosida, glikosida fenol, glikosida flavanol, glikosida lakton, glikosida antrakuinon, glikosida jantung, glikosida sianfor.



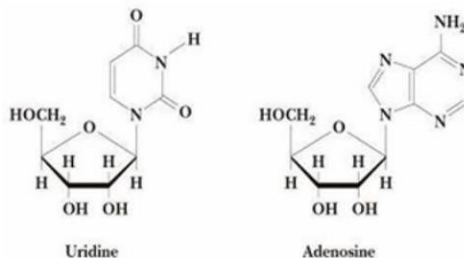
**Gambar 7.5** Contoh O-glikosida

Dalam O-glikosida, atom oksigen menghubungkan molekul gula (glikone) dengan molekul bukan-gula (aglikon). Struktur umum dari O-glikosida adalah R-O-glycosyl, di mana R adalah aglikon dan glycosyl adalah bagian gula.

O-glikosida terbentuk melalui reaksi antara gula (biasanya dalam bentuk nukleotida gula seperti UDP-glukosa) dan aglikon yang mengandung gugus hidroksil (-OH). Enzim yang disebut glikosiltransferase memfasilitasi transfer residu gula ke aglikon, membentuk ikatan glikosidik oksigen/

**b. N-Glikosida**

Pada N-glikosida gugus gula akan berikatan dengan unsur Nitrogen. Contoh dari N-glikosida adalah adenosin, uridine, cytidine, nukleotida, dan nukleosida. Gugus amino dari basa akan bereaksi dengan gugus OH dari ribosa/deoksiribosa sehingga terbentuk N-glikosida.



**Gambar 7.6** Contoh O-glikosida

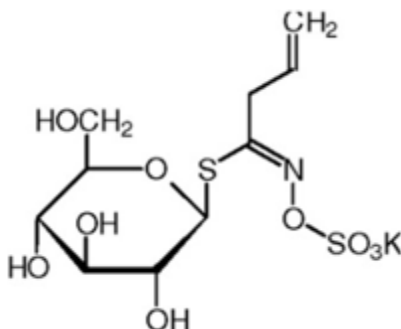
**c. S-Glikosida**

S-glikosida, atau thioglikosida, adalah jenis glikosida di mana ikatan glikosidik terbentuk antara gula dan aglikon melalui atom sulfur (S). Ini adalah salah satu dari beberapa jenis glikosida yang diklasifikasikan berdasarkan atom yang menghubungkan gula dengan aglikon.

Dalam S-glikosida, atom sulfur menggantikan atom oksigen dalam ikatan glikosidik. Struktur umum dari S-glikosida

adalah R-S-glycosyl, di mana R adalah aglikon dan glycosyl adalah bagian gula.

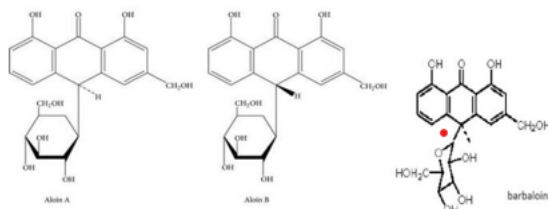
S-glikosida terbentuk melalui reaksi antara gula (biasanya dalam bentuk nukleotida gula seperti UDP-glukosa) dan aglikon yang mengandung gugus tiol (-SH). Enzim yang disebut tioglikosiltransferase memfasilitasi transfer residu gula ke aglikon, membentuk ikatan glikosidik sulfur.



Gambar 7.7 Contoh S-glikosida

#### d. C-Glikosida

C-glikosida adalah senyawa di mana molekul gula terikat pada molekul lain melalui ikatan karbon-karbon (C-C). Ini berbeda dari O-glikosida dan N-glikosida, di mana gula terikat melalui atom oksigen atau nitrogen. C-glikosida dikenal lebih stabil terhadap hidrolisis enzimatis atau asam karena pusat anomerik telah diubah dari asetal menjadi eter.



Gambar 7.8 Contoh C-glikosida

Contoh C-glikosida alami termasuk karminik asam (dari serangga cochineal), aloin (dari Aloe vera), dan naringenin (dari jeruk bali). Senyawa ini sering ditemukan dalam tanaman dan serangga, dan beberapa di antaranya memiliki aktivitas terapeutik yang signifikan

#### Gugus Gula

Glikosida dapat digolongkan berdasarkan gugus gula atau glikonnya, yang terdiri atas :

- a. Glukosida, glikosida yang mengandung glukosa
- b. Rhamnosida, glikosida yang mengandung rhamnose
- c. Laktosida, glikosida yang mengandung galaktosa
- d. Fruktosida, glikosida yang mengandung fruktosa
- e. Arabinosida, glikosida yang mengandung arabinose
- f. Galakturonosida, glikosida yang mengandung galakturonat

### **Jumlah Bagian Gula**

Glikosida tersusun atas glikon dan aglikon. Glikon merupakan senyawa gula yang tersusun atas monosakarida sehingga penggolongan glikosida dapat dibedakan berdasarkan jumlah bagian gula atau jumlah monosakaridanya.

- a. Monosida, Glikosida yang tersusun atas satu monosakarida saja. Contoh: glikon yang hanya tersusun atas glukosa, fruktosa, ataupun galaktosa saja.
- b. Diosida, Glikosida yang tersusun atas dua monosakarida. Contohnya xylobiosa.
- c. Triosida, Glikosida yang tersusun atas tiga monosakarida.
- d. Oligosida, Glikosida yang tersusun atas empat sampai dengan sepuluh monosakarida.
- e. Polisida, Glikosida yang tersusun atas monosakarida dengan jumlah lebih dari sepuluh.

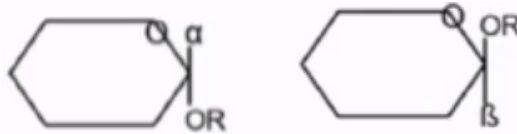
### **Jumlah Rantai Gula**

Gabungan dari monosakarida akan membentuk suatu rangkaian yang disebut dengan rantai gula atau desmos. Glikosida dapat dibedakan berdasarkan unit atau jumlah rantai yang melekat pada aglikonnya dimana dapat berupa monodesmosida (satu rantai gula), bidesmosida (dua rantai gula), tridesmosida (tiga rantai gula), dan seterusnya.

### **Konfigurasi Atom C pada Glikon**

Gula terdapat dalam dua konformasi, yaitu bentuk alfa dan bentuk beta maka Konfigurasi karbon anomerik pada glikon dapat berbentuk sebagai alfa dan bentuk beta diastereoisomer. Bentuk beta merupakan bentuk yang paling umum dan aktif. Dalam tanaman hanya terkandung glikosida dengan bentuk beta saja.

Pada bentuk glikosida alfa struktur OR diproyeksikan kebawah (trans terhadap alfa ujung) sedangkan pada bentuk beta struktur OR diproyeksikan ke atas (cis terhadap beta ujung).



**Gambar 7.9** Konfigurasi atom C pada glikon

### Kemampuan Pembentukan Busa

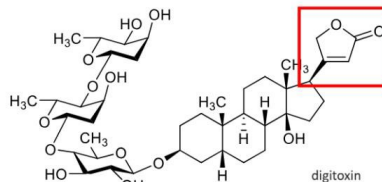
Pada glikosida busa harus bertahan hingga 10-15 menit dengan tinggi sekurang-kurangnya 1 cm. berdasarkan pembentukan busanya glikosida terdiri dari glikosida saponin dan glikosida non saponin. Glikosida saponin merupakan glikosida yang dapat menghasilkan busa. Adanya busa disebabkan kemampuan glikosida untuk membentuk buih di dalam air yang terhidrolisis menjadi glukosa dan senyawa lainnya. Sedangkan glikosida non saponin merupakan glikosida yang tidak dapat membentuk busa.

### Struktur Aglikon, Mekanisme kerja dan Contoh senyawa

#### a. Glikosida Jantung

Glikosida jantung adalah kelompok senyawa organik yang memiliki peran penting dalam dunia farmasi, khususnya dalam pengobatan penyakit jantung. Senyawa ini secara alami ditemukan pada beberapa tanaman, seperti genus *Digitalis* (foxglove), *Strophanthus*, dan *Nerium*. Struktur molekulnya yang unik, terdiri dari bagian gula (glikon) dan bagian steroid (aglikon), memberikan efek farmakologis yang khas pada otot jantung.

- **Struktur Glikosida Jantung**



**Gambar 7.10** Digitoksin

Seperti yang terlihat pada gambar, struktur dasar glikosida jantung terdiri dari cincin steroid yang terikat pada satu atau lebih gula. Cincin lakton pada bagian steroid sangat penting untuk aktivitas farmakologisnya.

- **Mekanisme Kerja dan Efek Farmakologis**

Glikosida jantung bekerja dengan cara menghambat enzim  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase pada membran sel otot jantung. Penghambatan ini menyebabkan peningkatan konsentrasi ion kalsium intraseluler, yang pada akhirnya

meningkatkan kekuatan kontraksi otot jantung. Efek farmakologis utama glikosida jantung adalah:

- Peningkatan kekuatan kontraksi jantung: Ini sangat bermanfaat dalam pengobatan gagal jantung kongestif.
- Perlambatan kecepatan jantung: Efek ini membantu meningkatkan curah jantung dan mengurangi beban kerja jantung.
- Peningkatan curah jantung: Kombinasi dari peningkatan kekuatan kontraksi dan perlambatan kecepatan jantung meningkatkan curah jantung.
- **Contoh Glikosida Jantung**

Beberapa contoh glikosida jantung yang penting secara klinis adalah:

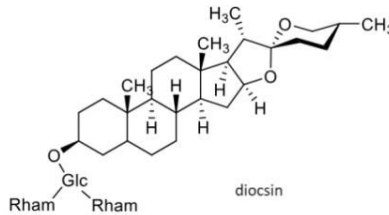
- Digoksin: Diisolasi dari tanaman *Digitalis purpurea*, digoksin adalah salah satu glikosida jantung yang paling banyak digunakan.
- Ouabain: Diisolasi dari tanaman *Strophanthus*, ouabain memiliki efek yang lebih cepat dibandingkan digoksin.

Glikosida jantung telah digunakan selama berabad-abad untuk mengobati gagal jantung kongestif. Namun, penggunaannya harus dilakukan dengan hati-hati karena memiliki indeks terapeutik yang sempit, artinya dosis yang efektif sangat dekat dengan dosis yang toksik

#### **b. Glikosida Saponin**

Glikosida saponin merupakan kelompok senyawa organik yang memiliki struktur unik dan beragam aktivitas biologis. Mereka sering ditemukan pada berbagai jenis tumbuhan dan memiliki peran penting dalam pertahanan tanaman terhadap patogen. Salah satu sifat khas saponin adalah kemampuannya membentuk busa yang stabil saat dikocok dengan air. Hal ini disebabkan oleh struktur molekulnya yang amfifilik, memiliki bagian hidrofilik (suka air) dan hidrofobik (tidak suka air). Sifat ini sering digunakan untuk mengidentifikasi keberadaan saponin dalam suatu sampel.

- **Struktur**



**Gambar 7.11** Contoh Glikosida Saponin

Seperti namanya, glikosida saponin terdiri dari dua bagian utama yaitu glikon yang terdiri dari satu atau lebih molekul gula yang terikat pada bagian aglikon. Sedangkan aglikonnya berupa senyawa steroid atau triterpenoid yang memberikan karakteristik khusus pada saponin.

- **Mekanisme Kerja dan Efek Farmakologis**

Glikosida saponin merupakan senyawa metabolit sekunder yang memiliki struktur unik dan beragam aktivitas biologis. Salah satu karakteristik khas saponin adalah kemampuannya membentuk busa yang stabil saat digocok dengan air. Sifat ini disebabkan oleh struktur molekulnya yang amfifilik, memiliki bagian hidrofilik (gugus gula) dan hidrofobik (aglikon).

**Mekanisme Umum**

Meskipun mekanisme kerja lengkap dari semua jenis saponin belum sepenuhnya dipahami, beberapa mekanisme umum telah diidentifikasi:

- **Hemolisis:** Saponin dapat berinteraksi dengan kolesterol dalam membran sel darah merah, membentuk kompleks yang menyebabkan kerusakan membran dan lisis sel.
- **Perubahan permeabilitas membran:** Saponin dapat mengubah permeabilitas membran sel, baik pada sel hewan maupun tumbuhan. Hal ini dapat mengganggu fungsi seluler dan menyebabkan kematian sel.
- **Penghambatan enzim:** Beberapa saponin memiliki aktivitas penghambatan terhadap berbagai enzim, seperti enzim yang terlibat

dalam metabolisme kolesterol, inflamasi, dan proliferasi sel.

- **Modulasi sistem imun:** Saponin dapat mempengaruhi sistem imun dengan cara merangsang produksi sitokin, mengaktifkan sel-sel imun, atau menghambat respon imun.
- **Interaksi dengan reseptor:** Beberapa saponin dapat berinteraksi dengan reseptor spesifik pada sel, memicu respons seluler.
- **Aktivitas antiinflamasi:** Saponin dapat menghambat produksi mediator inflamasi seperti prostaglandin dan leukotrien, serta menstabilkan membran lisosom.
- **Aktivitas antimikroba:** Saponin dapat merusak membran sel mikroorganisme, menyebabkan kebocoran komponen selular dan kematian sel.
- **Aktivitas antitumor:** Saponin dapat menginduksi apoptosis sel kanker, menghambat angiogenesis (pembentukan pembuluh darah baru), dan meningkatkan aktivitas sistem imun.
- **Aktivitas hipolipidemik:** Saponin dapat menurunkan kadar kolesterol dalam darah dengan cara menghambat sintesis kolesterol dan meningkatkan ekskresi asam empedu.
- **Contoh Glikosida Saponin**

Saponin dapat ditemukan pada berbagai bagian tanaman, seperti akar, batang, daun, buah, dan biji. Beberapa tanaman yang kaya akan saponin antara lain:

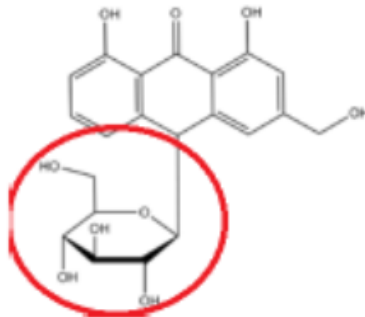
  - **Ginseng:** Akar ginseng mengandung berbagai jenis saponin yang disebut ginsenosida.
  - **Soybean:** Biji kedelai mengandung saponin yang disebut saponin soya.
  - **Quillaja saponaria:** Kulit kayu tanaman ini mengandung saponin yang digunakan dalam pembuatan sabun dan kosmetik.

**c. Glikosida Antrakuinon**

Glikosida antrakuinon adalah salah satu jenis glikosida yang banyak ditemukan pada tumbuhan dan memiliki khasiat sebagai pencahar alami. Senyawa ini memiliki struktur molekul yang unik, terdiri dari bagian gula (glikon) yang terikat pada inti antrakuinon. Inti

antrakuinon inilah yang memberikan aktivitas farmakologis utama.

- **Struktur**



**Aloin**

Gambar 7.12 Contoh glikosida antrakuinon

Struktur dasar antrakuinon terdiri dari tiga cincin benzena yang menyatu, membentuk struktur antrakuinon. Pada struktur ini, terdapat gugus hidroksil (-OH) yang dapat terikat pada berbagai posisi. Jumlah dan posisi gugus hidroksil ini akan mempengaruhi sifat fisikokimia dan aktivitas biologis dari senyawa tersebut.

- **Mekanisme kerja dan Efek Farmakologis**

Glikosida antrakuinon bekerja sebagai pencahar dengan cara:

- Merangsang peristaltik usus: Senyawa ini meningkatkan kontraksi otot polos usus, sehingga mempercepat pergerakan isi usus.
- Meningkatkan sekresi air dan elektrolit: Glikosida antrakuinon merangsang sekresi air dan elektrolit ke dalam lumen usus, sehingga feses menjadi lebih lunak dan mudah dikeluarkan.
- Menghambat reabsorpsi air dan elektrolit: Senyawa ini juga dapat menghambat reabsorpsi air dan elektrolit di usus besar, sehingga feses menjadi lebih encer.

Glikosida antrakuinon telah lama digunakan sebagai obat pencahar untuk mengatasi sembelit. Namun, penggunaan jangka panjang dapat menyebabkan ketergantungan dan mengganggu keseimbangan elektrolit dalam tubuh. Oleh karena itu,

penggunaannya harus dilakukan dengan hati-hati dan di bawah pengawasan medis.

- **Contoh Glikosida Antrakuinon**

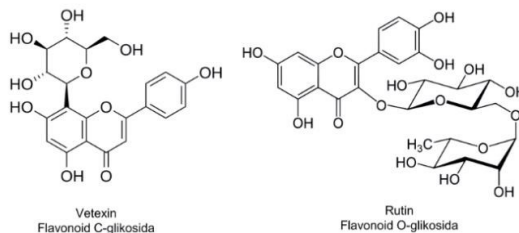
Beberapa tumbuhan yang terkenal mengandung glikosida antrakuinon antara lain:

- Aloe vera: Tanaman lidah buaya ini sering digunakan sebagai obat luar dan dalam, termasuk sebagai pencahar.
- Senna: Daun dan buah senna mengandung senyawa sennosida, yaitu jenis glikosida antrakuinon.
- Rhubarb: Akar tanaman rhubarb juga mengandung glikosida antrakuinon.
- Cassia fistula: Tanaman ini sering digunakan dalam pengobatan tradisional sebagai pencahar.

d. **Glikosida Flavonol**

Glikosida flavonol merupakan salah satu jenis glikosida yang termasuk dalam kelompok flavonoid. Flavonoid sendiri adalah senyawa polifenol yang sangat umum ditemukan pada tumbuhan. Glikosida flavonol memiliki struktur molekul yang unik, terdiri dari bagian gula (glikon) yang terikat pada inti flavonol.

- **Struktur**



**Gambar 7.13** Contoh glikosida flavanol

Struktur dasar flavonol terdiri dari dua cincin benzena yang dihubungkan oleh rantai tiga karbon. Salah satu cincin benzena memiliki gugus karbonil (C=O) dan gugus hidroksil (-OH), sedangkan cincin benzena lainnya memiliki gugus hidroksil. Gugus gula (glikon) biasanya terikat pada salah satu gugus hidroksil pada cincin benzena.

- **Mekanisme Kerja dan Efek Samping**

- Antioksidan: Flavonol dapat menetralkan radikal bebas, seperti radikal hidroksil dan

peroksida, dengan mendonorkan atom hidrogen. Hal ini membantu mencegah kerusakan oksidatif pada sel dan jaringan.

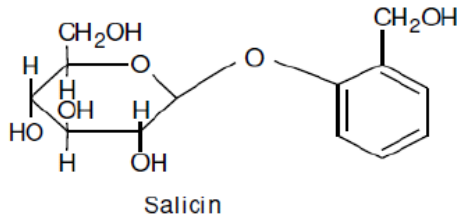
- **Antiinflamasi:** Flavonol dapat menghambat produksi mediator inflamasi seperti prostaglandin dan leukotrien, serta menstabilkan membran lisosom.
- **Penghambatan enzim:** Beberapa flavonol dapat menghambat aktivitas berbagai enzim, seperti siklooksigenase (COX), lipoksigenase (LOX), dan tirosin kinase.
- **Modulasi ekspresi gen:** Flavonol dapat mempengaruhi ekspresi gen dengan berinteraksi dengan faktor transkripsi atau melalui jalur pensinyalan seluler.
- **Penghambatan proliferasi sel:** Flavonol dapat menghambat pertumbuhan sel kanker dengan menginduksi apoptosis atau menghambat siklus sel.
- **Aktivitas kardiovaskular:** Flavonol dapat menurunkan risiko penyakit kardiovaskular dengan cara menurunkan tekanan darah, meningkatkan kadar kolesterol HDL, dan menghambat agregasi platelet.
- **Neuroprotektif:** Flavonol dapat melindungi sel saraf dari kerusakan akibat stres oksidatif dan inflamasi.
- **Antialergi:** Flavonol dapat menghambat pelepasan histamin dan mediator alergi lainnya.
- **Contoh Glikosida Flavonol**  
Beberapa contoh glikosida flavonol yang umum ditemukan dalam makanan adalah:
  - **Quercetin:** Ditemukan pada bawang merah, apel, dan teh.
  - **Kaempferol:** Ditemukan pada kubis, brokoli, dan teh hijau.
  - **Myricetin:** Ditemukan pada beri, anggur merah, dan teh.

**e. Glikosida Fenol**

Glikosida fenol adalah senyawa alami yang terbentuk dari ikatan antara molekul gula (glikon) dengan senyawa

fenol (aglikon). Senyawa fenol sendiri merupakan senyawa aromatik yang memiliki gugus hidroksil (-OH) terikat langsung pada cincin benzena. Kombinasi antara gula dan fenol ini memberikan sifat khas pada glikosida fenol, termasuk aktivitas biologis yang beragam.

- **Struktur**



**Gambar 7.14** Contoh glikosida fenol

Struktur umum glikosida fenol terdiri dari: Aglikon: Bagian fenol yang memberikan aktivitas biologis spesifik dan Glikon: Bagian gula yang terikat pada aglikon melalui ikatan glikosidik.

- **Mekanisme Kerja dan Efek Farmakologis**

Mekanisme kerja glikosida fenol sangat kompleks dan melibatkan berbagai target molekuler. Beberapa mekanisme yang umum meliputi:

- Penangkapan radikal bebas: Gugus hidroksil pada fenol dapat menyumbangkan elektron kepada radikal bebas, sehingga menstabilkan radikal tersebut.
- Penghambatan enzim: Glikosida fenol dapat menghambat aktivitas berbagai enzim yang terlibat dalam proses inflamasi, proliferasi sel, dan lain-lain.
- Modulasi ekspresi gen: Glikosida fenol dapat mempengaruhi ekspresi gen tertentu, sehingga mengubah fungsi sel.
- Interaksi dengan reseptor: Glikosida fenol dapat berinteraksi dengan berbagai jenis reseptor, seperti reseptor nuklir dan reseptor membran sel.

- **Contoh Glikosida Fenol**

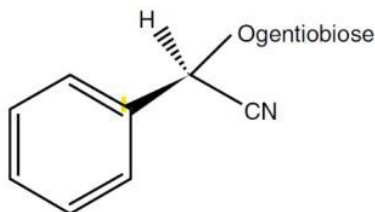
Glikosida fenol dapat diklasifikasikan berdasarkan jenis aglikonnya, seperti:

- Flavonoid: Merupakan kelompok glikosida fenol yang paling banyak ditemukan di alam. Contohnya: quercetin, rutin, dan kaempferol.
- Kumarin: Memiliki struktur cincin benzopyran-2-one. Contohnya: kumarin, herniarin.
- Tanin: Memiliki rasa sepat dan dapat mengendapkan protein. Contohnya: tanin katekin, tanin galat.

**f. Glikosida Sianogenik**

Glikosida sianogenik adalah sekelompok senyawa organik yang mengandung gugus sianida (-CN). Senyawa ini bersifat glikosida, artinya terdiri dari bagian gula (glikon) yang terikat pada bagian non-gula (aglikon) yang mengandung gugus sianida. Ketika tanaman yang mengandung glikosida sianogenik rusak, enzim tertentu akan menghidrolisis glikosida tersebut, melepaskan asam sianida (HCN) yang sangat beracun.

- **Struktur**



amygdalin

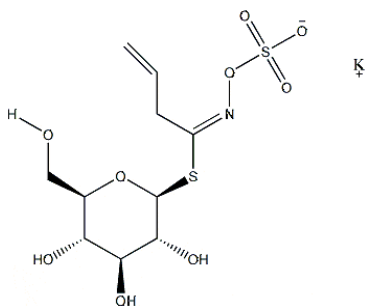
**Gambar 7.15** Contoh glikosida sianogenik

Struktur umum glikosida sianogenik terdiri dari:  
 Gugus gula: Biasanya glukosa atau derivatnya.  
 Gugus sianohidrin: Bagian yang mengandung gugus sianida (-CN) terikat pada karbon asimetrik.  
 R-gugus: Bagian yang bervariasi pada setiap jenis glikosida sianogenik, menentukan sifat spesifik senyawa tersebut.

- **Mekanisme Kerja dan Efek Farmakologis**

Glikosida sianogenik tidak bersifat racun secara langsung pada tanaman. Racun sebenarnya adalah asam sianida (HCN) yang dihasilkan dari hidrolisis enzimatik glikosida sianogenik. Proses ini melibatkan beberapa tahap:

- Hidrolisis: Ketika jaringan tanaman rusak, misalnya akibat gigitan serangga atau hewan, enzim tertentu akan dilepaskan. Enzim ini akan menghidrolisis ikatan glikosidik pada glikosida sianogenik, menghasilkan gula dan aglikon sianohidrin.
  - Pembentukan asam sianida: Aglikon sianohidrin yang terbentuk kemudian akan terurai menjadi asam sianida (HCN) dan sebuah keton atau aldehida.
  - Keracunan: Asam sianida yang dilepaskan akan menghambat enzim sitokrom c oksidase dalam mitokondria, sehingga mengganggu rantai transpor elektron dan menyebabkan kematian sel.
  - **Contoh Glikosida Sianogenik**  
Beberapa contoh glikosida sianogenik yang umum ditemukan pada tanaman adalah:
    - Amigdalin: Ditemukan pada biji buah-buahan seperti almond pahit, apel, dan persik.
    - Linamarin: Ditemukan pada singkong (ketela pohon).
    - Prunasin: Ditemukan pada buah-buahan berbiji seperti aprikot dan ceri.
- g. Glikosida Isotiosianat**  
Glikosida isotiosianat adalah sekelompok senyawa belerang yang terdapat pada tumbuhan, terutama pada famili Brassicaceae (kubis-kubisan). Senyawa ini memiliki peran penting sebagai pertahanan tanaman terhadap serangan hama dan patogen. Ketika jaringan tanaman rusak, enzim mirosinase akan memecah glukosinolat menjadi berbagai produk akhir yang beracun bagi serangga dan mikroorganisme.
- **Struktur**



**Gambar 7.16** Contoh glikosida isotiosianat

Glikosida isotiosianat terdiri dari dua bagian utama:  
 Glikon: Bagian gula yang terikat pada molekul.  
 Aglikon: Bagian non-gula yang mengandung gugus isotiosianat ( $-N=C=S$ ). Gugus ini memberikan rasa pedas dan aroma khas pada senyawa ini.

- **Mekanisme Kerja dan Efek Farmakologis**

Glikosida isotiosianat bekerja melalui beberapa mekanisme, antara lain:

- Aktivitas antimikroba: Senyawa ini dapat membunuh berbagai jenis bakteri, jamur, dan parasit. Mekanismenya melibatkan kerusakan pada membran sel mikroorganisme.
- Aktivitas antioksidan: Glikosida isotiosianat dapat menangkap radikal bebas dan mencegah kerusakan oksidatif pada sel.
- Aktivitas antiinflamasi: Senyawa ini dapat menghambat produksi senyawa peradangan seperti prostaglandin dan leukotrien.
- Aktivitas antikanker: Beberapa penelitian menunjukkan potensi glikosida isotiosianat dalam menghambat pertumbuhan sel kanker dan menginduksi apoptosis.

- **Contoh Glikosida Glukosinolat**

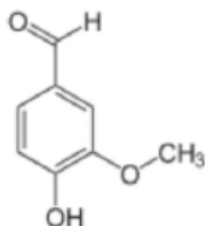
- Sinigrin: Ditemukan pada biji mustard hitam.
- Sinalbin: Ditemukan pada biji mustard putih.
- Glucobrassicin: Merupakan prekursor dari berbagai jenis isotiosianat.

#### h. Glikosida Aldehid

Glikosida aldehid merupakan jenis glikosida yang memiliki gugus fungsi aldehid ( $-CHO$ ) pada aglikonnya. Aglikon adalah bagian non-gula dari molekul glikosida.

Gugus aldehyd ini memberikan karakteristik kimia dan fisik yang unik pada senyawa ini, serta berpotensi memberikan aktivitas biologis yang spesifik.

- **Struktur**



Vanillin

**Gambar 7.17** Contoh glikosida aldehyd

Pada gambar di atas, terlihat bahwa gugus aldehyd terikat pada struktur aglikon yang bisa berupa berbagai macam senyawa organik. Gugus gula (glikon) biasanya terikat pada atom karbon yang berdekatan dengan gugus aldehyd.

- **Mekanisme Kerja dan Efek Farmakologis**

Aktivitas biologis glikosida aldehyd sangat beragam dan dipengaruhi oleh struktur molekulnya. Beberapa aktivitas biologis yang umum di antaranya:

- **Antioksidan:** Gugus aldehyd dapat bereaksi dengan radikal bebas, sehingga dapat melindungi sel dari kerusakan oksidatif.
- **Antiinflamasi:** Beberapa glikosida aldehyd memiliki efek antiinflamasi dengan menghambat produksi mediator inflamasi.
- **Antimikroba:** Senyawa ini dapat menghambat pertumbuhan bakteri, jamur, dan virus.
- **Antitumor:** Beberapa glikosida aldehyd menunjukkan aktivitas antitumor dengan menghambat pertumbuhan sel kanker.
- **Contoh Glikosida Aldehyd**

Glikosida aldehyd dapat ditemukan pada berbagai jenis tumbuhan. Beberapa contoh tumbuhan yang mengandung glikosida aldehyd antara lain:

  - **Tanaman obat tradisional:** Banyak tanaman obat tradisional mengandung glikosida

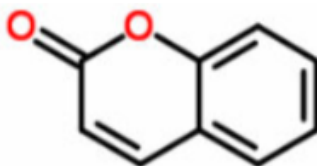
aldehid dengan berbagai aktivitas farmakologis.

- Buah-buahan: Beberapa buah-buahan mengandung glikosida aldehid yang memberikan rasa dan aroma khas.
- Sayuran: Beberapa jenis sayuran juga mengandung senyawa ini.
- Vanillin: Merupakan glikosida aldehid yang memberikan aroma khas pada vanili.
- Sinamaldehyd: Terdapat pada kulit kayu manis dan memiliki aktivitas antibakteri dan antijamur.

#### i. Glikosida Lakton

Glikosida lakton merupakan senyawa organik kompleks yang terdiri dari dua komponen utama: bagian gula (glikon) dan bagian non-gula (aglikon) yang berupa lakton. Lakton sendiri merupakan senyawa siklik yang terbentuk dari esterifikasi intramolekuler pada asam hidroksikarboksilat. Kombinasi unik antara gula dan lakton ini memberikan beragam aktivitas biologis pada glikosida lakton.

- **Struktur**



struktur kumarin

#### **Gambar 7.18** Contoh glikosida lakton

Bagian gula (glikon): Umumnya terdiri dari monosakarida seperti glukosa, galaktosa, atau ramnosa. Bagian lakton (aglikon): Memiliki struktur cincin lakton yang bervariasi, seperti lakton furan, lakton piran, atau lakton makrosiklis.

- **Mekanisme Kerja dan Efek Farmakologis**

Mekanisme kerja glikosida lakton sangat kompleks dan belum sepenuhnya dipahami. Namun, beberapa mekanisme yang mungkin terlibat antara lain:

- Interaksi dengan membran sel: Glikosida lakton dapat berinteraksi dengan komponen lipid

membran sel, menyebabkan perubahan permeabilitas dan mengganggu fungsi sel.

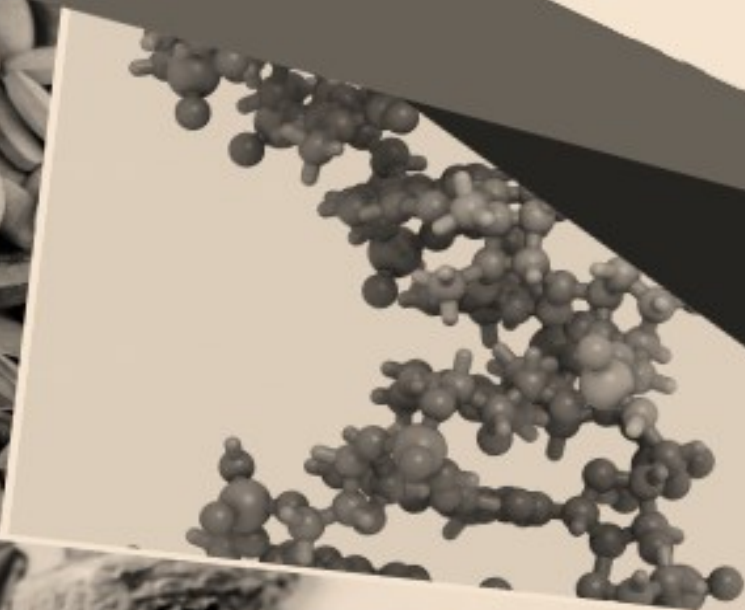
- Penghambatan enzim: Beberapa senyawa ini dapat menghambat aktivitas enzim yang penting untuk metabolisme sel, seperti enzim yang terlibat dalam sintesis DNA dan protein.
- Modulasi jalur pensinyalan sel: Glikosida lakton dapat mempengaruhi berbagai jalur pensinyalan sel, seperti jalur MAPK, NF- $\kappa$ B, dan PI3K/Akt.
- Antibakteri: Beberapa glikosida lakton menunjukkan aktivitas melawan berbagai jenis bakteri, termasuk bakteri Gram-positif dan Gram-negatif.
- Antifungal: Beberapa senyawa ini efektif melawan berbagai jenis jamur patogen.
- Antiinflamasi: Glikosida lakton dapat menghambat produksi mediator inflamasi seperti prostaglandin dan leukotrien.
- Antitumor: Beberapa senyawa menunjukkan potensi sebagai agen kemoterapi dengan menghambat pertumbuhan sel kanker.
- Kardiotonik: Beberapa glikosida lakton memiliki efek serupa dengan glikosida jantung, yaitu meningkatkan kekuatan kontraksi otot jantung.
- **Contoh Glikosida Lakton**
  - Tanaman obat tradisional: Banyak tanaman obat tradisional mengandung glikosida lakton, seperti ginseng, licorice, dan St. John's wort.
  - Tanaman beracun: Beberapa tanaman beracun juga mengandung glikosida lakton dalam jumlah tinggi, seperti oleander dan foxglove.

- Belica PS, Franck RW. 1998. Benzylic C-glycosides via the Ramberg-Bäcklund reaction. *Tetrahedron Lett* 39:8225–8228
- Cushnie TP, Lamb AJ. 2005. Antimicrobial activity of flavonoids. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 26(5): 343-356.
- Demchenko, A. V. *Handbook of Chemical Glycosylation: Advances in Stereoselectivity and Therapeutic Relevance*; Wiley-VCH: Weinheim, 2008; p 501.
- Harborne JB. 1998. *Phytochemical Methods: A Guide to Modern Techniques of Plant Analysis*. Chapman and Hall.
- Kumar S, Pandey AK. 2013. Chemistry and biological activities of flavonoids: an overview. *The Scientific World Journal*, 2013, 162750.
- Kunnaryo, H. J. B., & Wikandari, P. R. 2021. Antosianin dalam produksi fermentasi dan perannya sebagai antioksidan. *Unesa Journal of Chemistry*, 10(1), 24-36.
- Levy DE, Tang C. 1995. *The chemistry of C-glycosides*. Pergamon Press, Oxford
- McNally DJ, Wurms KV, Labbé C, Quideau S, Belanger RR. 2003. Complex C-glycosyl flavonoid phytoalexins from *Cucumis sativus*. *J Nat Prod* 66:1280–1283
- Meiyanti, F., & Siskaningrum, E. 2016. Guru pembelajar modul paket keahlian kimia kesehatan SMK kelompok kompetensi J: prinsip analisis kuantitatif dalam pemisahan kimia, refleksi pembelajaran.
- Muldianah, D., Nurdimayanthi, D. A., Rahmawati, D. S., & Fadhilah, H. 2021. Teknik Isolasi dan Identifikasi Senyawa Glikosida dari Berbagai Tanaman. *PharmaCine: Journal of Pharmacy, Medical and Health Science*, 2(1), 11-21.
- Noctor G, Foyer CH. 2001. Ascorbate and glutathione: keeping active oxygen under control. *Annual Review of Plant Physiology and Plant Molecular Biology*, 52: 249-279.
- Panche AN, Diwan AD, Chandra SR. 2016. Flavonoids: an overview. *Journal of Nutritional Science*, 5: e47.

- Silalahi, M. 2023. Pemanfaatan, Toksisitas dan Glikosida Jantung dari *Digitalis purpurea* L. *Jurnal Pro-Life*, 10(1), 696-706.
- Traka M, Mithen R. 2009. The chemistry and biology of glucosinolates and their breakdown products. *Phytochemistry*, 70(11): 1517-1532.
- Zhang Y, Talalay P. 1994. Anticarcinogenic activities of glucosinolates in Brassica vegetables: chemistry and mechanisms. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 3(6): 481-499.



apt. Muchammad Reza Ghozaly, M.Si dilahirkan di kota Yogyakarta pada tanggal 5 September 1988. Merupakan anak ketiga dari 4 bersaudara dan saat ini tinggal di Tanjung Barat, Jakarta Selatan. Penulis melanjutkan Pendidikan Sarjana Farmasi dan Profesi Apoteker pada Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran dan lulus pada tahun 2012. Pendidikan Magister pada jurusan Biologi Farmasi di Sekolah Farmasi Institut Teknologi Bandung dan lulus pada tahun 2015. Saat ini Penulis sedang melanjutkan studi S3 Ilmu Farmasi di Fakultas Farmasi Universitas Indonesia. Penulis juga ikut berkontribusi dalam penulisan buku sebagai penulis pada buku ajar Farmasi Fisika, Kimia Farmasi dan Obat Tradisional yang telah diterbitkan oleh Dea Publishing dan Penerbit Samudra Biru, buku Metode Fitokimia untuk Farmasi yang telah diterbitkan oleh penerbit Jejak Pustaka dan buku Fitokimia dan Farmakognosi serta buku Fitoterapi yang baru saja diterbitkan oleh Penerbit Eureka Media Aksara. Saat ini penulis aktif mengajar di Program Studi Farmasi, Fakultas Ilmu-Ilmu Kesehatan, Universitas Esa Unggul Jakarta. Email Penulis: [reza.ghozaly@esaunggul.ac.id](mailto:reza.ghozaly@esaunggul.ac.id)



# BAB 8

## STANDARDISASI DAN KONTROL KUALITAS OBAT HERBAL



*Fajar Wahyu Pribadi*

**E-mail:** [fajar.pribadi@unsoed.ac.id](mailto:fajar.pribadi@unsoed.ac.id)

### PENDAHULUAN

Obat herbal telah digunakan oleh berbagai masyarakat di seluruh dunia selama ribuan tahun dan menjadi bagian penting dari tradisi pengobatan di berbagai budaya. Meskipun demikian, dengan semakin majunya ilmu pengetahuan, muncul kebutuhan untuk mengatur dan menstandarisasi produk-produk obat herbal agar dapat

diterima dalam praktik medis modern. Penggunaan obat herbal tidak hanya terbatas pada terapi tradisional, tetapi juga mulai menarik perhatian dunia medis konvensional. Tantangan utama yang dihadapi adalah bagaimana memastikan kualitas, keamanan, dan efektivitas produk herbal di tengah perkembangan teknologi farmasi dan ilmu biomedis. Standardisasi dan kontrol kualitas obat herbal menjadi salah satu aspek penting untuk menjembatani kesenjangan antara praktik pengobatan tradisional dan ilmiah (Chang, 2018).

### **Standardisasi Obat Herbal**

Standardisasi obat herbal adalah proses yang memastikan bahwa produk obat yang berasal dari bahan herbal memiliki konsistensi dalam hal kualitas, keamanan, dan efektivitas. Proses ini mencakup berbagai langkah, mulai dari pengumpulan bahan baku, ekstraksi komponen aktif, hingga pengujian produk akhir untuk memastikan kesesuaian dengan standar yang telah ditetapkan. Salah satu aspek penting dalam standardisasi obat herbal adalah penentuan dan pengendalian kandungan komponen bioaktif utama yang bertanggung jawab terhadap efek terapeutik. Dalam hal ini, standardisasi memastikan bahwa setiap produk yang diproduksi memiliki konsentrasi bahan aktif yang sama, meskipun sumber tanaman mungkin berbeda-beda. Proses ini membantu menciptakan produk yang andal dan dapat diandalkan dalam pengobatan, sehingga memberikan jaminan kepada konsumen dan profesional kesehatan (Sharma & Shanker 2015).

Selain mengatur konsentrasi komponen bioaktif, standardisasi obat herbal juga mencakup pengendalian terhadap potensi kontaminan atau bahan berbahaya yang mungkin terdapat dalam produk herbal. Kontaminasi dapat terjadi selama proses budidaya tanaman, pengolahan, atau penyimpanan, dan dapat mencakup bahan kimia berbahaya seperti pestisida, logam berat, dan mikroorganisme patogen. Oleh karena itu, standardisasi juga melibatkan penerapan metode pengujian yang tepat untuk mendeteksi dan mengeliminasi potensi risiko ini. Pengujian dilakukan melalui berbagai teknik analitik seperti kromatografi dan spektroskopi, yang memungkinkan produsen untuk mengidentifikasi kandungan zat aktif maupun kontaminan. Dengan adanya standar yang ketat, konsumen dapat mengonsumsi produk herbal dengan lebih aman, dan risiko efek samping yang merugikan dapat diminimalisir (Wachtel-Galor & Benzie, 2011).

Standardisasi juga berperan dalam menentukan metode produksi yang dapat diterima untuk produk herbal, termasuk penanganan bahan baku, teknik ekstraksi, dan formulasi akhir.

Proses ini memastikan bahwa semua langkah produksi dilakukan sesuai dengan pedoman yang telah ditetapkan untuk menjaga kualitas dan stabilitas produk akhir. Dalam konteks ini, standarisasi obat herbal tidak hanya mencakup pengawasan terhadap bahan baku, tetapi juga teknologi pengolahan dan pengemasan yang dapat mempengaruhi kualitas produk. Dengan standarisasi, produsen dapat menghasilkan produk herbal yang lebih seragam, lebih mudah direproduksi, dan lebih dapat diterima dalam pasar global yang diatur secara ketat. Hal ini menjadi penting karena peningkatan permintaan akan obat herbal sering kali melibatkan distribusi internasional yang harus mematuhi berbagai peraturan dari negara-negara tujuan (Mukherjee, 2019).

Tujuan utama dari standarisasi obat herbal adalah untuk menjamin konsistensi kualitas, keamanan, dan efektivitas produk herbal yang diproduksi dan dikonsumsi oleh masyarakat. Dalam konteks farmasi modern, produk obat harus memiliki kandungan bahan aktif yang konsisten dari batch ke batch, sehingga dapat diandalkan dalam hal hasil terapinya. Standarisasi membantu memastikan bahwa setiap produk obat herbal mengandung komponen bioaktif yang sama, meskipun bahan baku tanaman dapat bervariasi karena faktor lingkungan dan kondisi panen. Selain itu, standarisasi juga mencakup penghapusan atau pengendalian zat-zat kontaminan yang mungkin hadir, seperti pestisida, logam berat, atau mikroorganisme patogen. Hal ini penting untuk menghindari efek samping yang merugikan pada konsumen dan meningkatkan kepercayaan terhadap produk obat herbal di pasar global (WHO, 2011).

Standarisasi juga bertujuan untuk mendukung validitas ilmiah dalam penggunaan obat herbal, sehingga dapat diterima dalam sistem pengobatan konvensional. Penggunaan herbal di dunia modern tidak hanya bergantung pada tradisi atau kepercayaan, tetapi juga memerlukan pembuktian ilmiah yang dapat diterima oleh komunitas medis dan regulator. Dalam hal ini, standarisasi memainkan peran penting dalam menyediakan data klinis yang akurat mengenai dosis, efek samping, dan interaksi obat. Dengan adanya standar yang jelas, penelitian ilmiah terhadap obat herbal dapat dilakukan secara lebih sistematis dan hasilnya lebih mudah direproduksi oleh peneliti lain. Ini juga memberikan dasar yang kuat bagi pengembangan produk baru berbasis tanaman yang dapat diintegrasikan dengan pengobatan modern (Kunle *et. al*, 2012).

Selanjutnya, standarisasi bertujuan untuk memfasilitasi perdagangan internasional produk herbal dengan menciptakan standar mutu yang dapat diterima secara global. Berbagai negara

memiliki regulasi yang berbeda terkait produksi dan distribusi obat herbal, yang sering kali menjadi hambatan dalam perdagangan internasional. Dengan adanya standarisasi yang diakui secara internasional, produsen obat herbal dapat memastikan bahwa produk mereka memenuhi persyaratan di berbagai pasar global, termasuk Amerika Utara, Eropa, dan Asia. Ini tidak hanya membuka peluang pasar yang lebih luas, tetapi juga meningkatkan persaingan di antara produsen untuk menghasilkan produk yang berkualitas tinggi. Pada akhirnya, hal ini juga akan meningkatkan perlindungan terhadap konsumen di seluruh dunia (Sharma & Shanker, 2015).

Lebih dari itu, tujuan penting lain dari standarisasi obat herbal adalah melestarikan biodiversitas dan mendukung keberlanjutan sumber daya alam. Sebagian besar bahan baku untuk obat herbal berasal dari tanaman liar yang sering kali dieksploitasi secara berlebihan. Dengan adanya standarisasi, produksi obat herbal dapat diarahkan untuk menggunakan sumber bahan baku yang berkelanjutan melalui metode budidaya yang lebih ramah lingkungan. Selain itu, standarisasi juga mendorong peneliti untuk menemukan alternatif bahan baku yang lebih mudah didapat dan lebih efisien dalam penggunaannya. Dengan demikian, standarisasi tidak hanya berperan dalam menjaga kualitas produk, tetapi juga dalam pelestarian lingkungan dan keberlanjutan industri obat herbal di masa depan (Verpoorte *et. al*, 2009).

Di Indonesia, standarisasi obat herbal dilakukan melalui serangkaian metode ilmiah dan analisis yang bertujuan untuk menjamin kualitas, keamanan, serta efektivitas produk yang dihasilkan. Metode standarisasi ini mencakup pengujian terhadap bahan baku tanaman, proses produksi, serta produk akhir yang beredar di pasaran. Salah satu metode utama yang digunakan adalah “Good Agricultural and Collection Practices” (GACP), yang memastikan bahwa bahan baku tanaman obat ditanam, dipanen, dan dikumpulkan sesuai dengan standar yang ditetapkan untuk menjaga kandungan zat aktif yang stabil. Selain itu, metode ekstraksi dan formulasi juga harus mengikuti “Good Manufacturing Practices” (GMP), yang merupakan pedoman untuk memastikan bahwa proses produksi dilakukan secara higienis, terkontrol, dan konsisten. Dalam konteks ini, parameter-parameter yang diuji meliputi kualitas fisik, kimia, biologi, dan mikrobiologi dari obat herbal (WHO, 2011).

Pengujian kimia merupakan salah satu langkah penting dalam standarisasi obat herbal di Indonesia. Pengujian ini dilakukan untuk menentukan kadar zat aktif utama yang terdapat dalam tanaman atau produk herbal, serta untuk mendeteksi adanya zat-zat berbahaya seperti pestisida atau logam berat. Metode analisis yang

sering digunakan dalam pengujian kimia meliputi “High Performance Liquid Chromatography” (HPLC), “Gas Chromatography” (GC), dan spektroskopi ultraviolet (UV-Vis) (BPOM, 2020). Teknik-teknik ini memungkinkan identifikasi dan kuantifikasi komponen bioaktif yang menentukan khasiat terapi dari obat herbal. Selain itu, parameter kimia juga mencakup pengujian stabilitas produk, yang bertujuan untuk memastikan bahwa zat aktif tetap stabil selama periode penyimpanan produk dan tidak mengalami degradasi yang signifikan (Kumar & Kaur, 2020).

Di sisi lain, pengujian biologi bertujuan untuk mengevaluasi efek farmakologis dari obat herbal serta memastikan keamanannya bagi konsumen. Pengujian ini biasanya dilakukan melalui uji “in vitro” maupun “in vivo” untuk melihat aktivitas biologis dari komponen-komponen yang ada dalam obat herbal. Di Indonesia, pengujian biologi sering kali dilakukan pada hewan percobaan atau melalui model selular untuk mengevaluasi potensi toksisitas, efek samping, serta efektivitas obat herbal dalam konteks tertentu. Uji klinis pada manusia juga dapat dilakukan untuk produk yang telah melalui tahap pengujian laboratorium dan hewan, terutama untuk memastikan keamanan dan efektivitas dalam skala yang lebih besar. Semua pengujian ini harus memenuhi standar yang telah ditetapkan oleh Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM) Indonesia, yang berfungsi sebagai lembaga regulasi utama dalam pengawasan obat herbal (WHO, 2018).

Parameter mikrobiologi juga tidak kalah penting dalam standardisasi obat herbal, mengingat potensi kontaminasi mikroba yang dapat membahayakan kesehatan konsumen. Pengujian mikrobiologi dilakukan untuk mendeteksi adanya mikroorganisme patogen seperti bakteri, jamur, atau virus yang mungkin terkontaminasi selama proses produksi atau penyimpanan (Chang, 2018). Di Indonesia, BPOM mensyaratkan bahwa semua produk obat herbal yang beredar harus bebas dari kontaminasi mikroba yang melebihi batas aman yang telah ditetapkan. Metode pengujian mikrobiologi biasanya melibatkan kultur bakteri atau teknik PCR (Polymerase Chain Reaction) untuk mendeteksi DNA mikroorganisme tertentu. Parameter ini sangat penting, terutama mengingat bahwa sebagian besar obat herbal di Indonesia diproduksi dalam bentuk sediaan cair atau serbuk yang rentan terhadap pertumbuhan mikroba (BPOM, 2020).

Dengan penerapan metode dan parameter standardisasi ini, industri obat herbal di Indonesia dapat menghasilkan produk yang berkualitas tinggi dan aman untuk dikonsumsi. Hal ini tidak hanya meningkatkan kepercayaan konsumen, tetapi juga memfasilitasi

ekspor produk herbal Indonesia ke pasar internasional, di mana persyaratan standar sangat ketat. Standar yang ditetapkan oleh BPOM, bekerja sama dengan standar internasional seperti WHO, menjadi dasar penting dalam mengembangkan industri obat herbal yang berdaya saing dan berkelanjutan (WHO, 2018).

#### **A. Kontrol Kualitas dalam Produksi Obat Herbal**

Regulasi tentang kontrol kualitas dalam produksi obat herbal bervariasi antara negara-negara, tergantung pada sistem kesehatan, tradisi pengobatan, dan kebijakan obat di masing-masing wilayah. Di banyak negara, regulasi ini dikembangkan untuk memastikan bahwa produk obat herbal yang beredar di pasar aman, berkualitas tinggi, dan efektif bagi konsumen. Misalnya, di Uni Eropa, European Medicines Agency (EMA) mengatur obat-obatan tradisional melalui “Herbal Medicinal Products Committee” (HMPC). Produk herbal di Eropa harus memenuhi standar tertentu dalam hal keamanan dan efikasi sebelum dapat dipasarkan. Regulasi ini mencakup pemeriksaan terhadap bahan baku, pengawasan proses produksi sesuai “Good Manufacturing Practices” (GMP), dan pengujian produk akhir. Selain itu, setiap produk herbal harus disertifikasi dan diberi label dengan jelas mengenai komposisi dan cara penggunaannya. Pengawasan ketat ini bertujuan untuk memastikan bahwa konsumen mendapatkan produk herbal yang aman dan terstandar (EMA, 2022).

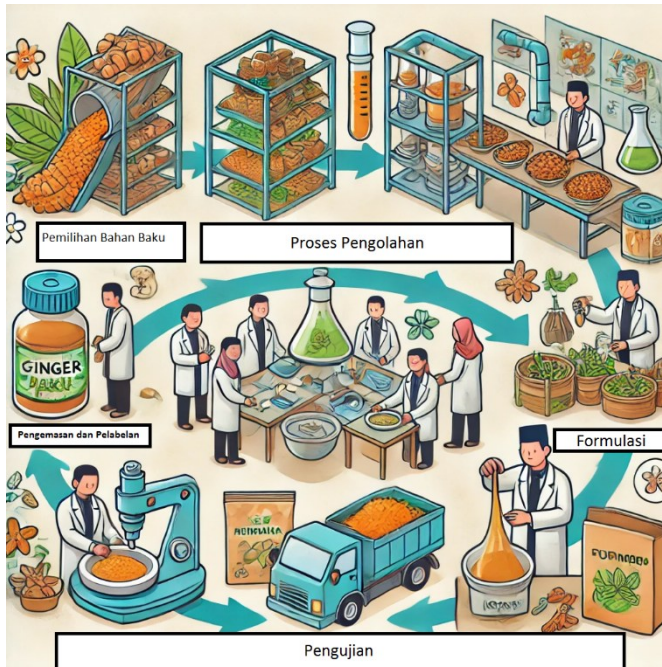
Di Amerika Serikat, regulasi untuk obat herbal ditangani oleh “Food and Drug Administration” (FDA) melalui kategori suplemen makanan. Meskipun FDA tidak mengatur obat herbal dengan cara yang sama seperti obat resep, produsen obat herbal diharuskan mematuhi pedoman “Current Good Manufacturing Practices” (cGMP). Hal ini mencakup standar yang ketat untuk kebersihan, pengendalian kualitas, dan pengujian produk. Setiap produk herbal harus diuji untuk memastikan bahwa komposisi sesuai dengan klaim yang tertera di label dan tidak mengandung kontaminan berbahaya. FDA juga mewajibkan bahwa produsen melakukan evaluasi kualitas pada setiap tahap proses produksi, mulai dari pemilihan bahan baku hingga distribusi produk akhir (FDA, 2021). Di Amerika Serikat, produsen obat herbal juga bertanggung jawab untuk melaporkan efek samping serius dari produk mereka kepada FDA melalui sistem “MedWatch” (Ekor, 2014).

Di Jepang, pengobatan herbal dikenal dengan istilah “Kampo Medicine”, dan diatur secara ketat oleh “Pharmaceutical and Medical Devices Agency” (PMDA). Semua produk herbal harus mengikuti standar kontrol kualitas yang sama seperti obat sintesis, yang mencakup uji klinis, uji laboratorium, dan kontrol terhadap proses

produksi. “Kampo Medicine” di Jepang harus memenuhi standar kemurnian dan kualitas tertentu sebelum disetujui untuk penggunaan klinis. Di Jepang, regulasi ini tidak hanya berlaku untuk bahan baku herbal, tetapi juga untuk proses manufaktur dan distribusi produk herbal. Pemerintah Jepang menganggap penting untuk mempertahankan kualitas tinggi obat-obatan herbal tradisional sebagai bagian dari pengobatan modern (WHO, 2011).

Di Tiongkok, pengobatan herbal adalah bagian dari pengobatan tradisional Tiongkok yang diakui dan diatur secara ketat oleh pemerintah. China Food and Drug Administration (CFDA) mengatur kontrol kualitas produk herbal melalui standar yang sangat ketat, yang meliputi pengujian terhadap kemurnian, kandungan bahan aktif, dan keamanan produk. Selain itu, dalam rangka menjaga keaslian dan efektivitas obat-obatan tradisional, CFDA juga mengawasi proses produksi, mulai dari pemilihan bahan baku hingga distribusi produk jadi. Pengawasan terhadap obat herbal di Tiongkok lebih ketat dibanding banyak negara lain karena peran penting yang dimainkan oleh pengobatan herbal dalam sistem kesehatan nasional. Regulasi di Tiongkok mencakup pengujian stabilitas produk dan analisis residu pestisida serta logam berat untuk menjamin bahwa produk herbal yang dihasilkan aman dikonsumsi (Chang, 2018).

Di Indonesia, regulasi terkait kontrol kualitas obat herbal diatur oleh Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM). BPOM menerapkan standar nasional untuk produksi obat herbal yang mengikuti pedoman internasional seperti WHO dan ASEAN. Setiap produsen obat herbal di Indonesia harus mengikuti “Good Manufacturing Practices” (GMP) dan “Good Agricultural and Collection Practices” (GACP) untuk memastikan bahwa produk yang dihasilkan memiliki kualitas yang konsisten. Selain itu, produk obat herbal harus melalui serangkaian pengujian fisik, kimia, dan mikrobiologi untuk memastikan bahwa produk tersebut aman dikonsumsi dan efektif. BPOM juga mengatur pelabelan produk, di mana informasi tentang bahan aktif, dosis, dan tanggal kadaluarsa harus dicantumkan secara jelas untuk melindungi konsumen dari potensi penyalahgunaan atau efek samping yang tidak diinginkan (BPOM, 2020).



**Gambar 8.1.** Ilustrasi Tahapan Kontrol Kualitas dalam Industri Farmasi Herbal

Secara keseluruhan, regulasi terkait kontrol kualitas obat herbal di berbagai negara bertujuan untuk melindungi konsumen dan memastikan bahwa produk herbal yang beredar di pasar memiliki standar keamanan dan kualitas yang konsisten. Meskipun pendekatan regulasi dapat berbeda, sebagian besar negara besar mengikuti pedoman internasional yang disarankan oleh WHO, yang menekankan pentingnya kontrol kualitas di seluruh tahapan produksi obat herbal (WHO, 2011).

## **PARAMETER UJI STANDARISASI DAN KONTROL KUALITAS OBAT HERBAL**

Parameter uji yang berlaku di Indonesia diatur dalam Peraturan Badan Pengawas Obat Dan Makanan Nomor 29 Tahun 2023 Tentang Persyaratan Keamanan Dan Mutu Obat Bahan Alam. Pada peraturan ini, produk jadi yang dimaksudkan adalah jamu, obat herbal terstandar, fitofarmaka dan obat bahan alam lainnya. Adapun parameter uji yang perlu dipenuhi disesuaikan dengan jenis-jenis bentuk sediaan yang ada seperti berikut ini :

1. Obat Dalam berupa Rajangan Yang Diseduh Dengan Air Panas Sebelum Digunakan atau berupa Rajangan yang direbus sebelum digunakan

**Tabel 8.1. Uji Parameter Dan Nilai Acuan Rajangan Yang Diseduh Dengan Air Panas Sebelum Digunakan atau berupa Rajangan yang direbus sebelum digunakan (BPOM, 2023).**

Uji Parameter	Nilai Acuan
Uji Organoleptik	bentuk, rasa, bau dan warna
Kadar air	tidak lebih dari 10%.
Cemaran Mikroba <ul style="list-style-type: none"> <li>• Angka Lempeng Total (ALT)</li> <li>• Angka Kapang Khamir (AKK)</li> <li>• Escherichia coli</li> <li>• Enterobacteriaceae lain</li> <li>• Clostridia</li> <li>• Salmonella</li> <li>• Shigella</li> </ul>	tidak lebih dari $5 \times 10^7$ koloni/g tidak lebih dari $5 \times 10^5$ koloni/g tidak lebih dari 10 AM/g  tidak lebih dari 10 AM/g negatif/g negatif/g negatif/g
Aflatoksin total (aflatoksin B1, B2, G1 dan G2)	tidak lebih dari 20 µg/kg dengan syarat aflatoksin B1 tidak lebih dari 5 µg/kg
Cemaran Logam Berat <ul style="list-style-type: none"> <li>• Timbal (Pb)</li> <li>• Kadmium (Cd)</li> <li>• Arsen (As)</li> <li>• Raksa (Hg)</li> </ul>	tidak lebih dari 10 mg/kg atau mg/L atau ppm.  tidak lebih dari 0,3 mg/kg atau mg/L atau ppm. tidak lebih dari 5 mg/kg atau mg/L atau ppm tidak lebih dari 0,5 mg/kg atau mg/L atau ppm

2. Obat Dalam Serbuk yang diseduh dengan air panas sebelum digunakan.

**Tabel 2.2. Uji Parameter Dan Nilai Acuan Serbuk yang diseduh dengan air panas sebelum digunakan (BPOM, 2023).**

Uji Parameter	Nilai Acuan
---------------	-------------

Uji Parameter	Nilai Acuan
Uji Organoleptik	bentuk, rasa, bau dan warna
Kadar air	tidak lebih dari 10%.
<p>Keseragaman bobot</p> <p>Dari 10 kemasan primer tidak lebih dari 2 kemasan yang masing-masing bobot isinya menyimpang dan tidak satu kemasan pun yang bobot isinya menyimpang dua kali lipat dari :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• tidak lebih dari 0,1 g</li> <li>• 0,1 s/d 0,5 g</li> <li>• 0,5 s/d 1,5 g</li> <li>• 1,5 s/d 6 g</li> <li>• lebih dari 6 g</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>± 15% Penyimpangan</li> <li>± 10% Penyimpangan</li> <li>± 8% Penyimpangan</li> <li>± 7% Penyimpangan</li> <li>± 5% Penyimpangan</li> </ul>
<p>Cemaran Mikroba</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Angka Lempeng Total (ALT)</li> <li>• Angka Kapang Khamir (AKK)</li> <li>• Escherichia coli</li> <li>• Enterobacteriaceae lain</li> <li>• Clostridia</li> <li>• Salmonella</li> <li>• Shigella</li> </ul>	<p>tidak lebih dari <math>5 \times 10^7</math> koloni/g</p> <p>tidak lebih dari <math>5 \times 10^5</math> koloni/g</p> <p>tidak lebih dari 10 AM/g</p> <p>tidak lebih dari <math>10^3</math> AM/g</p> <p>negatif/g</p> <p>negatif/g</p> <p>negatif/g</p>
Aflatoksin total (aflatoksin B1, B2, G1 dan G2)	tidak lebih dari 20 µg/kg dengan syarat aflatoksin B1 tidak lebih dari 5 µg/kg
<p>Cemaran Logam Berat</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Timbal (Pb)</li> <li>• Kadmium (Cd)</li> <li>• Arsen (As)</li> <li>• Raksa (Hg)</li> </ul>	<p>tidak lebih dari 10 mg/kg atau mg/L atau ppm.</p> <p>tidak lebih dari 0,3 mg/kg atau mg/L atau ppm.</p> <p>tidak lebih dari 5 mg/kg atau mg/L atau ppm</p> <p>tidak lebih dari 0,5 mg/kg atau mg/L atau ppm</p>

## **IMPLEMENTASI STANDARDISASI DAN KONTROL KUALITAS DI INDUSTRI OBAT HERBAL**

Industri obat herbal menghadapi berbagai tantangan dalam mengimplementasikan standardisasi dan kontrol kualitas, terutama karena keragaman sumber bahan baku, teknik produksi, dan sifat alami dari produk herbal itu sendiri. Salah satu tantangan utama adalah konsistensi bahan baku herbal, yang berasal dari tanaman yang tumbuh di berbagai lingkungan dengan variasi iklim, tanah, dan teknik budidaya. Variabilitas ini dapat mempengaruhi kandungan zat aktif dalam bahan baku, sehingga sulit untuk mencapai konsistensi dalam produk akhir. Selain itu, faktor-faktor seperti metode pemanenan, penyimpanan, dan transportasi juga dapat berdampak pada kualitas bahan baku herbal. Untuk mengatasi tantangan ini, solusi yang dapat diterapkan adalah penggunaan “Good Agricultural and Collection Practices” (GACP) untuk memastikan bahwa bahan baku dipanen dan dikelola dengan cara yang konsisten dan terstandarisasi. Implementasi teknologi modern seperti analisis genetik dan “fingerprinting” juga dapat membantu mengidentifikasi dan mengontrol variasi dalam bahan baku herbal (Kunle *et.al*, 2012).

Tantangan lain adalah kurangnya metode analisis yang universal dan dapat diterima secara global untuk menilai kualitas produk herbal. Berbeda dengan obat sintesis yang memiliki struktur kimia yang jelas, produk herbal terdiri dari campuran komponen bioaktif yang kompleks dan seringkali tidak sepenuhnya dipahami. Hal ini menyulitkan penetapan parameter standar untuk kualitas dan keamanan. Sebagai solusi, beberapa negara dan organisasi internasional, seperti WHO, telah mengembangkan panduan untuk analisis dan evaluasi bahan herbal, termasuk penggunaan teknik-teknik canggih seperti “High Performance Liquid Chromatography” (HPLC) dan “Mass Spectrometry” (MS). Pengembangan metode yang lebih canggih dan disepakati secara internasional dapat meningkatkan kemampuan industri untuk melakukan kontrol kualitas yang lebih akurat dan konsisten di seluruh rantai produksi (Kumar & Kaur, 2020).

Keterbatasan infrastruktur dan sumber daya juga menjadi tantangan besar dalam penerapan kontrol kualitas yang ketat. Banyak produsen obat herbal kecil atau menengah yang tidak memiliki akses ke peralatan laboratorium modern dan metode pengujian yang canggih. Ini bisa mengarah pada standar kontrol kualitas yang rendah dan berpotensi menyebabkan produk yang tidak

memenuhi syarat beredar di pasar. Salah satu solusi untuk tantangan ini adalah kolaborasi antara pemerintah, lembaga regulasi, dan industri untuk membangun laboratorium pengujian bersama yang bisa diakses oleh produsen kecil. Selain itu, pelatihan dan peningkatan kapasitas teknis untuk staf di industri herbal, termasuk dalam hal penerapan “Good Manufacturing Practices” (GMP), dapat membantu meningkatkan kualitas produk herbal secara keseluruhan. Di Indonesia, misalnya, Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM) bekerja sama dengan pelaku industri untuk memberikan pelatihan terkait dengan kontrol kualitas dan pemenuhan standar internasional (BPOM, 2020).

Di sisi lain, tantangan regulasi lintas batas negara juga menjadi isu penting dalam implementasi standarisasi dan kontrol kualitas obat herbal. Berbagai negara memiliki standar yang berbeda-beda mengenai keamanan dan kualitas produk herbal, sehingga menyulitkan produsen untuk memasarkan produk mereka di pasar global. Perbedaan ini mencakup regulasi terkait metode analisis, batas residu pestisida, logam berat, serta persyaratan pelabelan. Untuk mengatasi masalah ini, harmonisasi regulasi internasional menjadi sangat penting. Upaya global seperti harmonisasi standar oleh WHO dan ASEAN dalam hal obat tradisional, termasuk pengembangan “ASEAN Harmonized Cosmetic Regulatory Scheme”, merupakan langkah yang sangat penting dalam mengurangi hambatan perdagangan lintas batas dan memastikan standar kualitas yang lebih seragam di seluruh dunia (WHO, 2018).

Terakhir, salah satu tantangan besar dalam implementasi standarisasi dan kontrol kualitas adalah kurangnya kesadaran dan pemahaman di antara konsumen tentang pentingnya produk herbal yang terstandar dan berkualitas. Banyak konsumen yang masih beranggapan bahwa produk herbal, karena bersifat alami, secara otomatis aman digunakan. Padahal, tanpa kontrol kualitas yang baik, produk herbal dapat mengandung bahan kontaminan, dosis yang tidak tepat, atau bahan aktif yang sudah rusak. Edukasi konsumen tentang pentingnya memilih produk herbal yang terstandarisasi dan memiliki sertifikasi dari lembaga terpercaya menjadi solusi penting. Produsen juga harus lebih transparan dalam menyajikan informasi tentang proses produksi dan kontrol kualitas yang dilakukan pada produk mereka, sehingga konsumen dapat membuat keputusan yang lebih tepat (Ekor, 2014).

Dengan mengatasi berbagai tantangan tersebut melalui solusi yang tepat, industri obat herbal dapat lebih efektif dalam

mengimplementasikan standardisasi dan kontrol kualitas. Hal ini akan membantu meningkatkan kepercayaan konsumen terhadap produk herbal, memperkuat posisi industri di pasar global, dan melindungi kesehatan masyarakat secara lebih luas.

### **Masa Depan Standardisasi dan Pengawasan Kualitas Obat Herbal**

Masa depan standardisasi dan pengawasan kualitas obat herbal sangat dipengaruhi oleh perkembangan teknologi, kebijakan global, dan peningkatan kesadaran konsumen tentang pentingnya keamanan serta efektivitas produk herbal. Seiring dengan semakin populernya penggunaan obat herbal di seluruh dunia, tuntutan terhadap kualitas dan konsistensi produk herbal akan semakin meningkat. Standardisasi dan pengawasan kualitas produk herbal diprediksi akan semakin mengandalkan teknologi canggih seperti bioteknologi, analisis genetik, dan otomatisasi dalam proses produksi. Penggunaan teknologi-teknologi ini dapat membantu meningkatkan efisiensi dalam mendeteksi dan mengontrol komponen bioaktif dari tanaman obat, sekaligus mempercepat proses produksi dan pengujian tanpa mengorbankan kualitas (Kunle *et.al*, 2012).

Salah satu arah perkembangan yang signifikan adalah penerapan teknik “omics” seperti genomik, proteomik, dan metabolomik dalam pengujian dan pengembangan obat herbal. Teknik-teknik ini memungkinkan analisis mendalam terhadap komponen bioaktif dalam tanaman obat, yang memberikan informasi lebih lengkap tentang profil kimiawi bahan baku herbal dan lebih presisi, sehingga meminimalkan variabilitas antar-batch yang sering menjadi masalah dalam industri obat herbal. Di masa depan, metode-metode ini akan menjadi alat penting untuk memastikan bahwa produk herbal memiliki komposisi dan potensi terapeutik yang konsisten, serta aman dikonsumsi dalam jangka panjang (Kumar & Kaur, 2020).

Selain itu, pengawasan kualitas dalam industri obat herbal juga akan mengarah pada penerapan sistem digitalisasi dan otomatisasi dalam proses pengendalian kualitas. Penggunaan teknologi seperti sensor cerdas, “blockchain”, dan “Internet of Things” (IoT) dapat meningkatkan transparansi dan akurasi dalam rantai pasok produk herbal. Misalnya, sensor cerdas untuk memantau kondisi penyimpanan bahan baku herbal secara real-time, seperti kelembapan dan suhu, yang berpengaruh terhadap kualitas bahan baku. Sementara itu, “blockchain” memungkinkan pelacakan asal-usul bahan baku dengan transparan dan aman, mulai dari proses penanaman hingga distribusi produk akhir. Penerapan teknologi ini diharapkan akan meningkatkan kepercayaan konsumen terhadap

produk herbal dan memberikan jaminan bahwa produk yang dikonsumsi telah melalui pengawasan ketat (Mukherjee, 2019).

Di sisi lain, pengawasan kualitas juga akan lebih terintegrasi dengan regulasi global yang lebih harmonis. Saat ini, perbedaan regulasi antara negara-negara sering kali menjadi hambatan dalam perdagangan dan distribusi produk herbal secara global. Di masa depan, diharapkan akan ada harmonisasi standar internasional yang lebih kuat, yang memungkinkan produk herbal yang diproduksi di satu negara dapat dengan mudah diterima di negara lain tanpa melalui pengujian dan registrasi ulang. Organisasi seperti WHO dan ASEAN terus berupaya untuk menyatukan regulasi mengenai obat tradisional dan herbal, sehingga ada standar yang jelas dan diterima secara global mengenai keamanan, efikasi, dan kualitas produk herbal (WHO, 2018).

Perkembangan lain yang diprediksi akan berperan penting di masa depan adalah peningkatan kolaborasi antara industri farmasi modern dan industri obat herbal. Di masa depan, kombinasi antara produk herbal dengan obat-obatan modern akan menjadi tren yang semakin kuat, terutama dalam upaya mengembangkan terapi berbasis bukti yang lebih efektif dan holistik. Standardisasi yang lebih baik terhadap produk herbal akan memungkinkan industri farmasi untuk lebih percaya diri dalam menggunakan bahan-bahan herbal sebagai bagian dari pengobatan konvensional. Selain itu, penelitian klinis terhadap produk herbal juga akan semakin meningkat, yang akan memberikan data ilmiah yang lebih kuat tentang efektivitas dan keamanan obat herbal dalam pengobatan berbagai penyakit (BPOM, 2020).

Dalam konteks regulasi, masa depan pengawasan kualitas juga akan semakin memperhatikan aspek keberlanjutan. Penggunaan tanaman obat yang bertanggung jawab dan ramah lingkungan akan menjadi prioritas dalam industri obat herbal. Regulasi di masa depan kemungkinan akan mencakup pedoman yang lebih ketat tentang praktik pertanian berkelanjutan dan konservasi sumber daya alam, mengingat banyak tanaman obat yang terancam oleh eksploitasi berlebihan. Standardisasi tidak hanya akan mencakup kualitas dan keamanan produk, tetapi juga bagaimana bahan baku herbal diperoleh dan diolah dengan dampak lingkungan yang minimal (WHO, 2018).

Dengan adanya perkembangan teknologi dan harmonisasi regulasi, masa depan standardisasi dan pengawasan kualitas obat herbal akan semakin terjamin. Penerapan teknologi canggih, peningkatan kolaborasi internasional, dan fokus pada keberlanjutan akan memperkuat posisi industri obat herbal di pasar global. Hal ini

juga akan memberikan manfaat yang signifikan bagi konsumen, dengan menyediakan produk yang aman, berkualitas tinggi, dan efektif untuk kebutuhan kesehatan (BPOM, 2023).



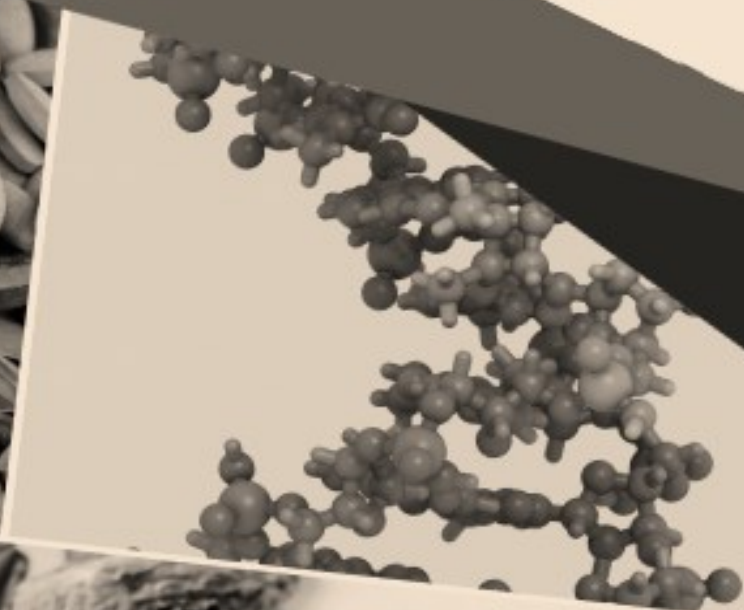
**Gambar 1.** Ilustrasi Standardisasi dan Pengawasan Kualitas Obat Herbal Di Masa Depan

- Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia (BPOM). (2020). *Pedoman Standarisasi Obat Tradisional dan Suplemen Kesehatan*. BPOM RI.
- Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia (BPOM). (2023). *Persyaratan Keamanan Dan Mutu Obat Bahan Alam*. BPOM RI
- Chang, R. (2018). *Herbal Medicine: Trends and Regulations in the Modern Era*. Journal of Medicinal Plant Research, 12(4), 95-104.
- Ekor, M. (2014). *The Growing Use of Herbal Medicines: Issues Relating to Adverse Reactions and Challenges in Monitoring Safety*. Frontiers in Pharmacology, 4, 177.
- European Medicines Agency (EMA). (2022). *Guidelines on Good Manufacturing Practice for Herbal Medicinal Products*. EMA.
- Kumar, D., & Kaur, R. (2020). *Quality Control and Standardization of Herbal Medicines*. International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research, 11(5), 1855-1863.
- Kunle, O. F., Egharevba, H. O., & Ahmadu, P. O. (2012). *Standardization of Herbal Medicines - A Review*. International Journal of Biodiversity and Conservation, 4(3), 101-112.
- Mukherjee, P. K. (2019). *Quality Control and Evaluation of Herbal Drugs*. Elsevier.
- Sharma, A., & Shanker, C. (2015). *Standardization of Herbal Medicines: An Overview*. International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research, 33(2), 65-72.
- U.S. Food and Drug Administration (FDA). (2021). *Dietary Supplements*. FDA.
- Verpoorte, R., Choi, Y. H., & Kim, H. K. (2009). *Ethnopharmacology and Systems Biology: A Perfect Holistic Match*. Journal of Ethnopharmacology, 120(1), 1-6.
- Wachtel-Galor, S., & Benzie, I. F. F. (2011). *Herbal Medicine: Biomolecular and Clinical Aspects* (2nd ed.). CRC Press.
- World Health Organization (WHO). (2018). *Guidelines for the Regulation of Herbal Medicines in the South-*

*East Asia Region.* WHO Press.  
World Health Organization (WHO). (2011). *Quality Control Methods for Herbal Materials.* WHO Press.



**dr. Fajar Wahyu Pribadi M.Sc.** Lahir pada tanggal 19 Juli di Tangerang. Penulis menempuh S1 dan Profesi Dokter di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang. Setelah selesai pendidikan Profesi Dokter, penulis diterima sebagai Dosen PNS di Fakultas Kedokteran Universitas Jenderal Soedirman di Departemen Farmakologi (2005-sekarang). Penulis kemudian melanjutkan studi S2 di Prodi Ilmu Biomedis FK UGM. Hingga saat ini, selain sebagai Dosen di FK UNSOED di Departemen Farmakologi dan tergabung dalam Ikatan Farmakologi Indonesia (IKAFI), penulis juga aktif sebagai relawan bencana serta memiliki beberapa sertifikasi kompetensi baik nasional maupun internasional.



## BAB 9

# FITOKIMIA DALAM PENGOBATAN PENYAKIT KARDIOVASKULAR



*Firmansyah*

E-mail: [firmansyah@unpacti.ac.id](mailto:firmansyah@unpacti.ac.id)

### PENDAHULUAN

Penyakit kardiovaskular merupakan istilah umum untuk kondisi atau keadaan yang memengaruhi pembuluh darah koroner dan jantung. Tekanan darah tinggi adalah faktor risiko terbesar untuk penyakit kardiovaskular dan memiliki bukti kausalitas terkuat (Fuchs and Whelton 2020). Hiperlipidemia, penyebab umum berbagai

gangguan kronis, termasuk penyakit kardiovaskular, disebabkan oleh metabolisme lipid yang tidak normal, penyakit kardiovaskular termasuk berbagai jenis penyakit seperti dislipidemia, hipertensi, stroke, kardiomiopati, penyakit jantung koroner, gagal jantung, serangan jantung, dan penyakit pembuluh darah perifer (Islam et al. 2021).

Penyakit kardiovaskular merupakan sumber utama mortalitas dan morbiditas di seluruh dunia, dan telah muncul sebagai salah satu masalah kesehatan masyarakat yang paling signifikan dan berkembang pesat dalam beberapa dekade terakhir (Shaito et al. 2020). Selama beberapa dekade terakhir, penyakit kardiovaskular telah menjadi penyebab utama kematian. Dibandingkan dengan pria, wanita memiliki mortalitas yang lebih tinggi dan prognosis yang lebih buruk setelah kejadian kardiovaskular akut, termasuk penyakit jantung koroner, stroke, gagal jantung, dan penyakit aorta (Gao et al. 2019).

Obat konvensional yang digunakan untuk mengobati penyakit kardiovaskular sering kali memiliki efek samping dan harganya sangat mahal, terutama untuk penggunaan jangka panjang. Kebutuhan akan alternatif yang lebih aman, murah, dan efektif untuk mengobati penyakit kardiovaskular membuat tanaman obat menjadi pilihan terapi yang menjanjikan. Penggunaan tanaman obat dalam pengobatan kardiovaskular karena dinilai memiliki beberapa keuntungan, seperti efek samping yang lebih sedikit, biaya yang rendah, dan potensi manfaat terapeutik yang besar (Shaito et al. 2020).

Penggunaan obat tradisional semakin populer karena lebih banyak pengetahuan tentang bagaimana obat tradisional dapat meningkatkan kesehatan dan kualitas hidup. Sekarang ada lebih banyak bukti yang menunjukkan bahwa menggunakan fitokimia dan makanan nabati utuh adalah cara yang lebih baik untuk mencegah penyakit kardiovaskular (Islam et al. 2021). Pengobatan herbal telah digunakan untuk mengobati penyakit seperti aritmia, aterosklerosis, angina pectoris, insufisiensi vena dan serebral, hipertensi sistolik, dan gagal jantung kongestif (Jahan et al. 2010). Selain tanaman obat, aktivitas fisik dianggap memiliki efek kardioprotektif (Hamer, Donovan, and Stamatakis 2019).

Penelitian terkini telah menunjukkan bahwa senyawa alami berhasil mencegah, mengendalikan, atau memblokir faktor-faktor penting penyakit kardiovaskular seperti stres oksidatif dan mediator inflamasi (Pop et al. 2018). Karakteristik terapeutik tanaman obat disebabkan oleh sifat-sifat senyawa bioaktif yang dikandungnya. Beberapa senyawa bioaktif tanaman, yang meliputi karotenoid,

tokotrienol, polifenol, sulforafan, katekin, quercetin, resveratrol, diosgenin, isoflavon, dan flavonoid, dilaporkan dapat mencegah penyakit kardiovaskular (Vasanthi, Shrishrimal, and Das 2012). Studi lain menunjukkan bahwa asupan makanan kaya fitokimia yang lebih tinggi secara signifikan terkait dengan risiko lebih rendah dari rasio LDL-C/HDL-C yang tinggi, yang merupakan prediktor risiko penyakit kardiovaskular (Aghdam et al. 2021).

Efek kardioprotektif dari tanaman obat telah terbukti mengurangi kerusakan pada makrofag dan monosit, kardiomyosit, sel otot polos vaskular, dan sel endotel. Sistem kardiovaskular dapat dipengaruhi oleh beberapa aktivitas seperti antioksidan, antiinflamasi, antikoagulan, hipolipidemik, hipotensi, dan diuretik (Cium et al. 2020). Misalnya, mekanisme kerja antioksidan adalah mekanisme utama yang digunakan untuk mengurangi efek penyakit kardiovaskular dengan mengurangi jumlah radikal bebas yang ada dalam tubuh. Untuk aktivitas inflamasi, modulasi aktivitas kinase inhibitor kappa B kinase-beta (IKK- $\beta$ ) dapat membantu mencegah inflamasi yang berperan efisien dalam perlindungan terhadap CVD. IKK menginduksi inflamasi dengan memfosforilasi IB, yang mengaktifkan faktor transkripsi faktor nuklir-kappa B (NF- $\kappa$ B). Akibatnya, IKK merupakan target yang menjanjikan untuk mencegah dan mengobati penyakit kardiovaskular (Hua, Shi, and Zhou 2019).

Penggunaan aktivitas antikoagulan direkomendasikan untuk pencegahan kejadian trombotik pada banyak penyakit kardiovaskular, termasuk pencegahan stroke pada fibrilasi atrium, pengobatan, dan pencegahan sekunder sindrom koroner akut. Aktivitas hipolipidemik, juga disebut obat penurun lipid, adalah agen apa pun yang mengurangi kadar lipid dan lipoprotein (kompleks lipid-protein) dalam darah. Kadar lipoprotein spesifik yang tinggi, yaitu lipoprotein densitas rendah (LDL) dan lipoprotein densitas sangat rendah (VLDL), telah dikaitkan dengan peningkatan risiko bentuk-bentuk penyakit kardiovaskular tertentu termasuk penyakit arteri koroner, serangan jantung, dan stroke. Namun, dasar ilmiah untuk menjelaskan mekanisme molekuler dari potensi kardioproteksi obat-obatan herbal menggunakan teknologi sel dan molekuler belum dipelajari (Muhammad et al. 2019).

Efek samping dari pengobatan herbal dan interaksi obat tidak boleh diabaikan; tidak ada rejimen pengobatan herbal yang harus dimulai tanpa mempertimbangkan secara menyeluruh potensi konsekuensinya. Penelitian ilmiah fitokimia dalam bentuk nano juga tidak cukup. Temuan yang ada menunjukkan bahwa nanoformulasi berbasis alami, baik sendiri atau dikombinasikan dengan obat

sintetis/herbal lainnya, sangat efektif dalam mencegah dan mengobati penyakit kardiovaskular (Hesari 2021).

## **PENYAKIT KARDIOVASKULAR**

Penyakit kardiovaskular merupakan penyebab kematian dan morbiditas terbesar di dunia. Jumlah perempuan yang meninggal akibat penyakit kardiovaskular kini melebihi jumlah perempuan yang meninggal akibat kanker payudara (Maaliki et al. 2019), 30% kematian di seluruh dunia disebabkan oleh penyakit kardiovaskular (Cabral, Regina, and Torres 2017). Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) menyatakan bahwa penyakit kardiovaskular menyebabkan 17,9 juta kematian per tahun di seluruh dunia, yang merupakan sepertiga dari semua kematian. Menurut Statistik Penyakit Kardiovaskular Eropa 2017 (Martinet et al. 2019), penyakit kardiovaskular bertanggung jawab atas 45% kematian di Eropa.

Dengan lebih dari 17 juta kematian setiap tahun, penyakit ini merupakan penyebab kematian paling umum di seluruh dunia. Penyakit ini lebih sering menyerang perempuan daripada laki-laki (51% versus 42%), dan tingkat kematian meningkat seiring bertambahnya usia. Lebih dari 50% populasi Amerika Serikat terkena penyakit jantung, menurut *American Heart Association* (Chamberlain 2019).

Hampir 80% orang di negara-negara berpendapatan rendah dan menengah seperti Afrika Sub-Sahara (SSA) meninggal karena penyakit jantung. Wilayah tersebut mengalami epidemi penyakit kardiovaskular karena perubahan epidemiologi yang cepat. Penyakit ini menyebabkan kematian wanita lebih tinggi daripada pria [35]. Penyakit kardiovaskular menewaskan sekitar 1,2 juta orang di Afrika pada tahun 2015. Diperkirakan pada tahun 2030, beban penyakit kardiovaskular di negara-negara Sub-Sahara akan berlipat ganda, terutama karena peningkatan prevalensi obesitas, hipertensi, dan merokok. Di negara-negara berkembang, penyakit kardiovaskular dianggap sebagai penyebab utama kematian (Kariuki et al. 2015).

## **FITOKIMIA DARI TUMBUHAN DALAM PENCEGAHAN DAN PENGOBATAN PENYAKIT KARDIOVASKULAR**

Produk alami dan pengobatan herbal telah banyak mendapat perhatian penelitian dalam mencegah atau mengobati penyakit kardiovaskular (Atanasov 2016). Beberapa faktor mendorong hal

ini. Secara khusus, potensi pengobatan yang hemat biaya telah dibandingkan dengan pengobatan standar saat ini dan kepercayaan umum bahwa pengobatan tersebut aman dan efektif. Karena fakta-

fakta ini, banyak tanaman obat telah digunakan untuk mengobati penyakit kardiovaskular.

Misalnya, bagian *Achillea arabica*, akar, daun, dan bagian batang *Ageratum conyzoides*, daun, tangkai, dan batang *Artemisia absinthium*, bunga *Chrysanthemum x morifolium*, dan daun *Clerodendrum volubile* telah digunakan untuk mengobati penyakit kardiovaskular. Beberapa spesies dari famili tanaman Lamiaceae seperti *Ballota glandulosissima* (Turki), *Clerodendrum volubile* (Nigeria), *Ajuga integrifolia* (Ethiopia), *Leonurus cardiaca* (Eropa), dan *Pogostemon elsholtzioides* (Himalaya Timur) juga digunakan sebagai tanaman obat untuk pengobatan kardiovaskular. Beberapa tumbuhan terestrial seperti *Terminalia arjuna*, *Ocimum sanctum* L., *Allium cepa* (bawang), *Curcuma longa* L., *ommiphora* mukul, *Trigonella foenum-graecum* L., dan *Allium sativum* L. (bawang putih) diketahui memiliki aktivitas kardioprotektif (Michel et al. 2020).

Senyawa bioaktif yang terdapat dalam *Daucus carota* meliputi daukosida, seskuiterpenoid, karoten, xantofil, dan daukosol yang digunakan untuk mengobati penyakit kardiovaskular. Percobaan tersebut juga menunjukkan bahwa konsentrat *Nerium oleander* (NO) berfungsi sebagai pelindung jantung. Demikian pula, sebuah penelitian oleh Gayathri et al. (Gayathri et al. 2011) menyelidiki potensi kardioprotektif bunga NO pada tikus yang menginduksi stres miokardium oksidatif menggunakan isoproterenol, dan tanaman ini memiliki aktivitas kardioprotektif yang sangat baik. Untuk menilai potensi kardioprotektif *Amaranthus viridis* Linn, sebuah penelitian dilakukan dan hasilnya menunjukkan bahwa tanaman tersebut menurunkan kadar enzim jantung pada populasi tikus yang diobati dengan tanaman tersebut, yang menunjukkan aktivitas kardioprotektifnya.

Ekstrak akar, buah, dan batang *Tinospora cordifolia* ditemukan memiliki sifat kardioprotektif. Berbagai fitokonstituen yang ada dalam *Tinospora cordifolia* bertanggung jawab atas sifat kardioprotektifnya (Mridula et al. 2017). *Nerium oleander*, *Amaranthus viridis*, *Ginkgo biloba*, *Terminalia arjuna*, *Daucus carota*, *Picrorhiza kurroa*, *Salvia miltiorrhiza*, *Tinospora cordifolia*, *Mucuna pruriens*, *Hydrocotyle asiatica*, *Bombax ceiba*, dan *Andrographis paniculata* adalah beberapa tanaman yang digunakan untuk mencegah penyakit kardiovaskular (Gambar 1) (Muhammad et al. 2019).



a)



b)



(c)



d)



(e)



(f)



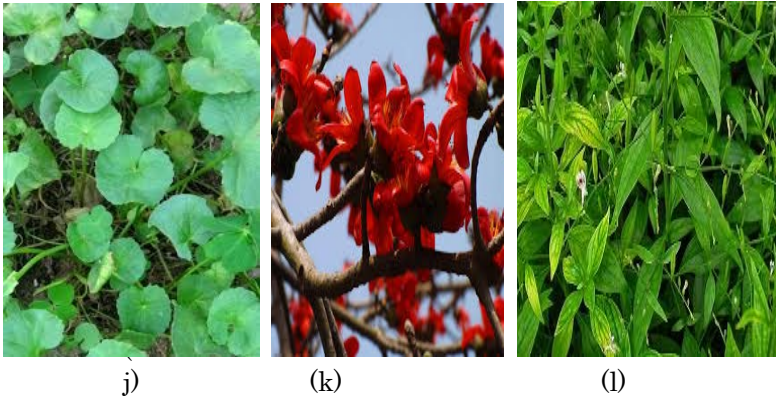
(g)



(h)

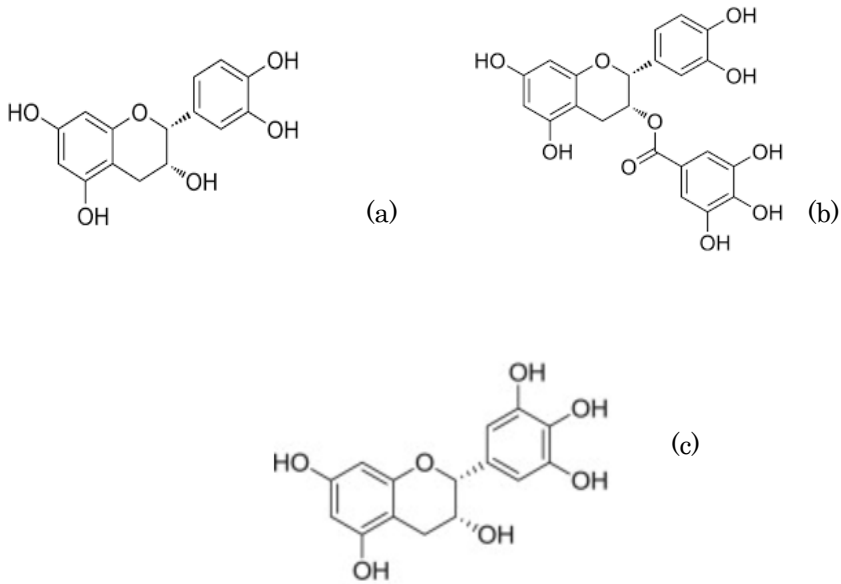


(i)



**Gambar 9. 1.** Tanaman yang digunakan dalam pengobatan dan pencegahan penyakit kardiovaskular : (a) *Daucus carota*, (b) *Nerium oleander*, (c) *Amaranthus Viridis*, (d) *Ginkgo biloba*, (e) *Terminalia arjuna*, (f) *Picrorhiza kurroa*, (g) *Salvia miltiorrhiza*, (h) *Tinospora cordifolia*, (i) *Mucuna pruriens*, (j) *Hydrocotyle asiatica*, (k) *Bombax ceiba*, dan (l) *Andrographis paniculata* (Muhammad et al. 2019).

Beberapa senyawa fenolik yang ditemukan dalam teh yang digunakan untuk mengobati kardiovaskular adalah epikatekin (EC), epigallocatechin (EGC), epikatekin-3-gallate (ECG), dan epigallocatechin-3-gallate (EGCG) Gambar 2 (Sano et al. 2001).



**Gambar 9.2.** Struktur kimia: (a) Epikatechin (EC), (b) Epigallocatechin-3-gallate (EGCG), (c) Epigallocatechin (EGC) (Sano et al. 2001).

Fitokimia, polifenol, flavonoid, dan alkaloid adalah senyawa bioaktif penting yang membantu mencegah penyakit kardiovaskular. Mereka dapat mengurangi oksidasi lipoprotein densitas rendah, yang meningkatkan profil lipid dan mengontrol proses apoptosis di endotelium (Cium et al. 2020).

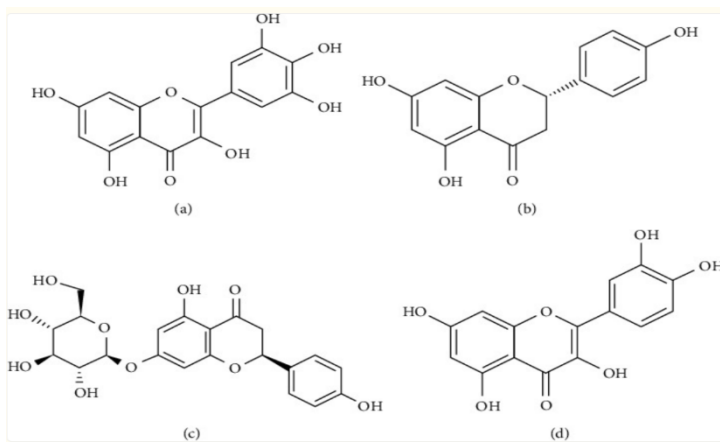
Di bawah ini adalah beberapa senyawa bioaktif yang bertanggung jawab untuk mengurangi risiko penyakit kardiovaskular.

### 1. Flavonoid

Flavonoid adalah bahan kimia bioaktif yang memiliki struktur polifenolik yang terdiri dari satu heterosiklus dan dua cincin fenil. Baru-baru ini, flavonoid telah diidentifikasi memiliki efek biologis yang signifikan dan dapat membantu mencegah penyakit jangka panjang seperti penyakit kardiovaskular (Gross and Gross 2009). Banyak penelitian epidemiologi dan

eksperimental telah menemukan bahwa konsumsi flavonoid dari berbagai tanaman obat, rempah-rempah, sayuran, buah-buahan, dan minuman memiliki efek positif pada sistem kardiovaskular (Cium et al. 2020).

Flavonoid ditemukan dalam jumlah besar pada buah-buahan seperti apel dan sayuran seperti bawang merah. Hasil penelitian efek antioksidan flavonoid telah terdokumentasi dengan baik, dan telah terbukti menurunkan risiko penyakit kardiovaskular [80]. Flavonoid dari teh mengurangi kejadian infark miokard nonfatal dan fatal dengan kesesuaian dosis. Peningkatan konsumsi flavonoid secara signifikan mengurangi risiko stroke. Kemampuan flavonoid untuk meningkatkan vasodilatasi dan mengendalikan proses apoptosis di endotelium adalah efek menguntungkan lainnya pada sistem kardiovaskular (Cium et al. 2020). Myricetin, quercetin, dan metil-flavonol dari *Polygonum minus* digunakan untuk mengobati penyakit kardiovaskular melalui aksi anti-inflamasi dan antioksidan pada sistem kardiovaskular. Efek antioksidan dari flavonoid dianggap sebagai mekanisme utama aksi dari polifenol dan flavonoid.



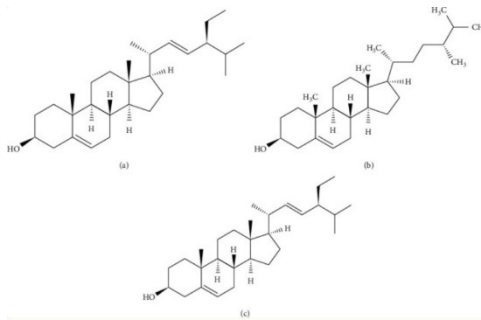
**Gambar 9.3.** Struktur beberapa flavonoid untuk mengobati kardiovaskular. (a) Myricetin. (b) Naringenin. (c) Naringenin-7-O-glukosida. (d) Quercetin (Sano et al. 2001)

## 2. Sterol nabati

Sterol nabati adalah senyawa bioaktif dengan sifat yang sebanding dengan kolesterol pada hewan, tetapi memiliki struktur rantai samping yang berbeda dari kolesterol. Sterol nabati berasal dari minyak nabati, sereal, sayuran, potongan roti, selai,

margarin, dan buah-buahan, yang masing-masing menyumbang antara 50% dan 80% dari konsumsi sterol nabati setiap hari (Klingberg et al. 2008). Minyak berlemak, biji minyak, dan minyak yang dihasilkan dari keduanya memiliki jumlah sterol nabati tertinggi yang ditemukan dalam makanan. Minyak biji rapeseed, jagung, dan minyak rumput jagung memiliki jumlah sterol tertinggi dari semua jenis buah berlemak, sementara pistachio memiliki jumlah sterol tertinggi dari semua jenis buah berlemak. Selain itu, ada dalam kacang-kacangan dan sereal.

Sebagian besar orang percaya bahwa diet nabati dapat mengurangi kejadian kardiovaskular karena mereka mengurangi banyak faktor risiko dan memperlambat perkembangan dan awal penyakit. Penggunaan suplemen atau makanan fungsional untuk melindungi kesehatan kardiovaskular dengan mengontrol kadar kolesterol plasma telah meningkat di seluruh Eropa (Poli et al. 2018). Makanan kaya sterol nabati dapat menurunkan kadar kolesterol total dan kolesterol lipoprotein densitas rendah dalam darah hingga 15%, menjadikannya suplemen diet yang bagus untuk mengurangi risiko penyakit kardiovaskular. Hal ini membuat sterol nabati menjadi populer dalam produk-produk ini baru-baru ini (Poli et al. 2018). Stigmasterol, kampesterol, dan sitosterol adalah beberapa sterol tumbuhan yang penting (Gambar 5).



**Gambar 9.4.**

Sterol nabati untuk mengobati kardiovaskular. (a) Stigmasterol, (b) Campesterol, (c) Beta-sitosterol (Devaraj and Jialal 2006).

### 3. Terpenoid

Kelompok lipid yang luas dan beragam yang ditemukan di alam disebut terpenoid. Strukturnya terdiri dari satu atau lebih unit isoprena. Monoterpen, sesquiterpen, dan diterpen diperoleh

dari saluran dan kelenjar lisigenus dan skizogenus sel. Mereka ditemukan di *Lauraceae*, *Myrtaceae*, *Umbelliferae*, *Zingiberaceae*, *Piperaceae*, *Rutaceae*, dan *Labiataceae*. Karena sifat aromatiknya, terpenoid tanaman banyak digunakan. Ada penelitian tentang aktivitas biologis salvinorin-A, kamper, mentol, dan terpenoid, termasuk sitral (Vasanthi, Shrishrimal, and Das 2012).

#### 4. Alkaloid

Alkaloid, kelompok fitokimia yang menarik yang terdiri dari lebih dari 12.000 senyawa siklik yang mengandung nitrogen, terdapat pada sekitar 20% spesies tumbuhan. Mereka termasuk dalam suku *Papaveraceae*, *Acanthaceae*, *Apocynaceae*, dan *Solanaceae*. Kemampuannya untuk mengurangi kadar kolesterol, aktivitas antioksidan, dan potensi anti-inflamasi menunjukkan bahwa beberapa alkaloid memiliki sifat yang melindungi jantung. Salah satu alkaloid yang paling umum adalah propana, purin, akridon, indol, imidazol, purin, dan morfin. Agonis adrenergik yang kuat dari ekstrak Ephedra memengaruhi jantung dan sistem peredaran darah (Andraws, Chawla, and Brown 2005).

#### 5. Quinon

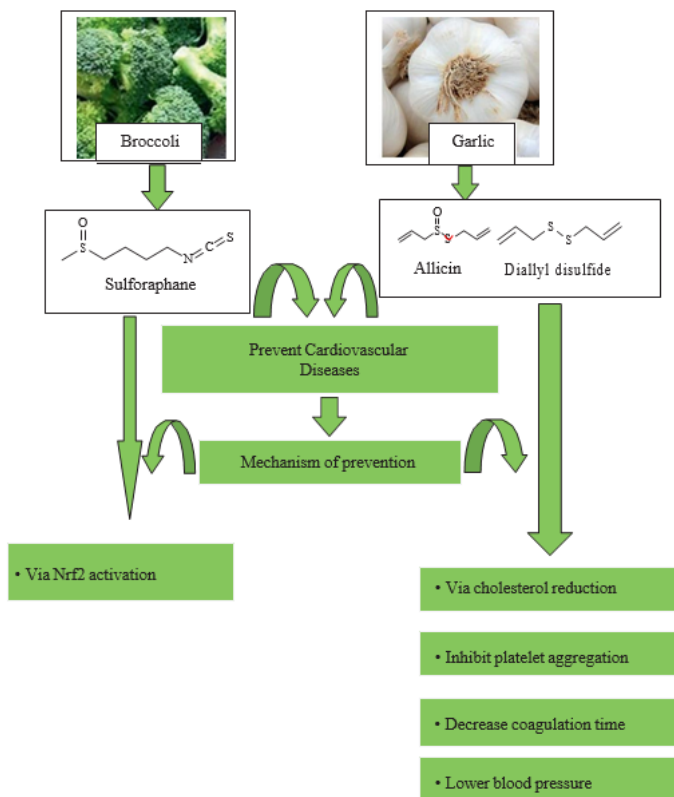
Selain itu, kelompok metabolit sekunder tanaman yang disebutkan di atas dapat digunakan oleh manusia sebagai obat alternatif. Sifat kardioprotektif kinoid, misalnya, ditunjukkan oleh pirroloquinoline dalam eksperimen tikus yang mempertahankan fungsi mitokondria dan melindungi miokardium tikus dari cedera oksidatif (Arauna and Espinosa-parrilla 2019). Quinone lainnya adalah thymoquinone, yang ditemukan dalam biji tanaman *Nigella sativa*, *Nepeta distans*, *Thymus vulgaris*, *Calocedrus decurrens*, *Eupatorium ayapana*, *Origanum*, dan spesies *Satureja*. Sebuah penelitian pada tikus menunjukkan bahwa senyawa-senyawa ini memiliki sifat yang melindungi kardiovaskular karena mereka meningkatkan fungsi mitokondria dengan meningkatkan produksi ATP (Arauna and Espinosa-parrilla 2019).

#### 6. Senyawa sulfur tanaman

Tanaman yang paling dikenal mengandung senyawa belerang dan terkait dengan pencegahan penyakit kardiovaskular adalah bawang putih, bawang merah, daun bawang, dan sayuran cruciferous seperti brokoli, kubis, kembang kol, dan kale. Sulforaphane, isothiocyante, ditemukan dalam tanaman dalam bentuk glukorafanin, bentuk tidak aktifnya.

Sifat anti-inflamasi dan penangkap radikal bebas sulforaphane membantu mengobati kardiovaskular. Ini mengaktifkan faktor transkripsi yang terkait dengan faktor leucine zipper dasar NF-E2 (Nrf2), sebuah mekanisme yang

melindungi terhadap stres oksidatif (Bai et al. 2015). Family allium tidak hanya mengandung sayuran cruciferous, tetapi juga mengandung banyak mono oksida belerang, seperti allicin atau dialil tiosulfinate. Bawang putih, bawang merah, dan daun bawang adalah salah satu anggota keluarga allium yang mengandung mono oksida belerang yang paling bioaktif. Dengan menghentikan sintesis kolesterol dan menurunkan lipid, bahan kimia ini membantu mencegah penyakit kardiovaskular (CVD), terutama aterosklerosis (Banerjee and Maulik 2002).



**Gambar 9.5.** Skema representasi mekanisme pencegahan penyakit kardiovaskular sulforafan dan allicin (Bachheti et al. 2022)

### MEKANISME AKSI KARDIOPROTEKTIF SENYAWA FITOKIMIA

Senyawa fitokimia dilaporkan sebagai kandidat uji klinis potensial untuk perlindungan jantung dari antioksidan, fitokimia dari buah-buahan dan sayuran menunjukkan efek perlindungan terhadap kardiovaskular melalui mekanisme yang masih belum sepenuhnya terjawab (Evans,

Athukorala, and Martinez-guryn 2020). Berbagai laporan telah mengusulkan berbagai senyawa fitokimia dari ekstrak tanaman yang memiliki efek kardioprotektif dengan mengurangi peradangan dan lipid serum serta melalui vasodilatasi dengan berinteraksi dengan saluran kalsium dan menghambat pembentukan platelet. Beberapa studi juga menunjukkan bahwa dalam aksi kardioprotektif, mekanisme fitokimia memiliki potensi blokade kalsium dan mengatur detak jantung yang tidak normal serta peningkatan tekanan darah (Bocsan et al. 2021).

Senyawa fitokimia dilaporkan sebagai pengobatan aterosklerosis untuk menghambat langkah-langkah kunci perkembangan patologis, seperti proliferasi sel otot polos vaskular, disfungsi endotel, deposisi lipid, dan stres oksidatif. Misalnya, beberapa senyawa teroksidasi seperti polifenolik dilaporkan sebagai agen pereduksi potensial dan pemindai radikal bebas yang berfungsi sebagai mekanisme yang mungkin bertanggung jawab atas perlindungan jantung (Behl et al. 2020). Untuk pengobatan kardiovaskular, meskipun keamanan dan toksisitas banyak produk tanaman obat belum sepenuhnya diteliti, sebagian besar konsumen percaya bahwa produk tersebut aman karena berasal dari sumber alami. Namun, tanaman mengandung senyawa aktif yang beragam yang dapat menghasilkan efek farmakologis dengan reaksi merugikan. Oleh karena itu, menangani masalah efikasi, keamanan, dan toksisitas yang terkait dengan fitokimia tanaman obat masih memerlukan uji klinis dan pra-klinis yang luas (Albassam et al. 2021).

## **B. Obat Komersial Berbasis Tumbuhan Untuk Penyakit Jantung**

Penurunan angka kematian dalam pengobatan penyakit jantung dengan obat sintetis tidak lebih dari 30%, dan peningkatan kewaspadaan terhadap penyakit kardiovaskular masih diperlukan. Akibatnya, sumber alami menjadi pilihan utama untuk penemuan obat kardioprotektif baru (Zhang et al. 2021). Obat tumbuhan adalah sumber kesehatan penting dengan banyak manfaat, seperti mencegah dan mengelola gangguan jantung. Ada minat mendesak terhadap kandidat obat yang aman, efektif, ramah lingkungan, dan lebih hemat biaya karena tanaman adalah sumber utama kebutuhan berkelanjutan untuk obat-obatan baru dengan efek samping yang lebih rendah dan biaya yang lebih rendah (Silva et al. 2021).

Secara luas dilaporkan bahwa polisakarida, fenol, dan flavonoid yang berasal dari tanaman obat disintesis menjadi obat yang digunakan untuk mengobati gangguan jantung. Khususnya efek positif dari obat-obatan berbasis tumbuhan untuk penyakit jantung seperti hipertensi, hiperlipidemia, aterosklerosis, dan gagal jantung kronis telah dijelaskan. Beberapa obat yang tersedia secara komersial untuk mengobati penyakit jantung adalah obat-obatan yang berasal

dari tumbuhan seperti warfarin, digitalis, aspirin, verapamil, dan statin. Isoflavonoid yang berasal dari tumbuhan menawarkan harapan besar dalam mengembangkan obat-obatan ramah lingkungan untuk mengobati berbagai penyakit jantung (Tu et al. 2021).

- Aghdam, Saeideh Delshad et al. 2021. "Dietary Phytochemical Index Associated with Cardiovascular Risk Factor in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus." *BMC Cardiovascular Disorders* 2: 1–11. <https://doi.org/10.1186/s12872-021-02106-2>.
- Albassam, Ahmed A et al. 2021. "Complementary Therapies in Clinical Practice The Potential of Drug-Herbal Interaction among Patients with Chronic Diseases in Saudi Arabia." *Complementary Therapies in Clinical Practice* 43(February): 101324. <https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2021.101324>.
- Andraws, Richard, Preety Chawla, and David L Brown. 2005. "Cardiovascular Effects of Ephedra Alkaloids : A Comprehensive Review." 47(4): 217–25.
- Arauna, Diego, and Yolanda Espinosa-parrilla. 2019. "Natural Bioactive Compounds As Protectors Of Mitochondrial Dysfunction In Cardiovascular."
- Atanasov, Atanas G. 2016. "Cardiovascular and Metabolic Disorders."
- Bachheti, Rakesh Kumar et al. 2022. "Prevention and Treatment of Cardiovascular Diseases with Plant Phytochemicals: A Review." *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine* 2022.
- Bai, Yang et al. 2015. "Sulforaphane Protects against Cardiovascular Disease via Nrf2 Activation." 2015.
- Banerjee, Sanjay K, and Subir K Maulik. 2002. "Effect of Garlic on Cardiovascular Disorders : A Review." 14: 1–14.
- Behl, Tapan et al. 2020. "Biomedicine & Pharmacotherapy Pleotropic Effects of Polyphenols in Cardiovascular System." *Biomedicine & Pharmacotherapy* 130: 110714. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110714>.
- Bocsan, Ioana Corina et al. 2021. "Comparative Protective Effect of Nigella Sativa Oil and Vitis Vinifera Seed Oil in an Experimental Model of Isoproterenol-Induced Acute Myocardial Ischemia in Rats." : 1–18.
- Cabral, Carlos Eduardo, Márcia Regina, and Simas Torres. 2017. "Review Article Phytosterols in the Treatment of Hypercholesterolemia and Prevention of Cardiovascular Diseases." : 475–82.
- Chamberlain, Alanna M. 2019. *Heart Disease and Stroke Statistics — 2019 Update A Report From the*

*American Heart Association.*

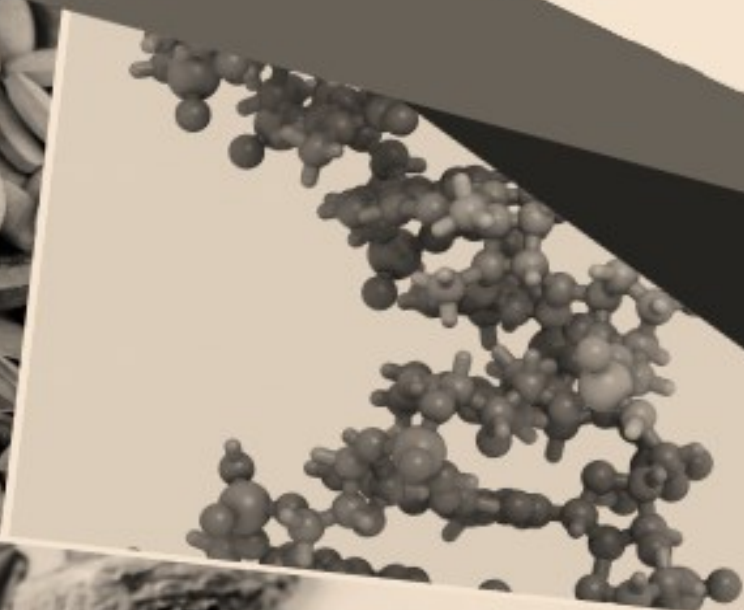
- Cium, Lorena et al. 2020. "Molecules The Effects of Flavonoids in Cardiovascular Diseases." : 1–18.
- Devaraj, Sridevi, and Ishwarlal Jialal. 2006. "The Role of Dietary Supplementation with Plant Sterols and Stanols in the Prevention of Cardiovascular Disease." (July): 348–54.
- Evans, Levi W, Maheshi Athukorala, and Kristina Martinez-guryn. 2020. "The Role of Histone Acetylation and the Microbiome in Phytochemical Efficacy for Cardiovascular Diseases."
- Fuchs, Flávio D., and Paul K. Whelton. 2020. "High Blood Pressure and Cardiovascular Disease." *Hypertension* 75(2): 285–92.
- Gao, Zujie, Zengsheng Chen, Anqiang Sun, and Xiaoyan Deng. 2019. "Gender Differences in Cardiovascular Disease." *Medicine in Novel Technology and Devices* 4(December): 100025.  
<https://doi.org/10.1016/j.medntd.2019.100025>.
- Gayathri, Veeraraghavan, Subhash Ananthi, Chandranayagam Chandronitha, and Ganapathy Ramakrishnan. 2011. "Journal of Cardiovascular Pharmacology and Cardioprotective Effect of Nerium Oleander."
- Gross, Myron, and Myron Gross. 2009. "Flavonoids and Cardiovascular Disease Flavonoids and Cardiovascular Disease." 0209(2004): 20–35.
- Hamer, Mark, Gary O Donovan, and Emmanuel Stamatakis. 2019. "Association between Physical Activity and Sub - Types of Cardiovascular Disease Death Causes in a General Population Cohort." *European Journal of Epidemiology* 34(5): 483–87.  
<https://doi.org/10.1007/s10654-018-0460-2>.
- Hesari, Mahvash. 2021. "Current Advances in the Use of Nanophytomedicine Therapies for Human Cardiovascular Diseases." : 3293–3315.
- Hua, Fang, Lingli Shi, and Peng Zhou. 2019. "Phytochemicals as Potential IKK -  $\beta$  Inhibitor for the Treatment of Cardiovascular Diseases in Plant Preservation : Terpenoids , Alkaloids , and Quinones." *Inflammopharmacology* (0123456789).  
<https://doi.org/10.1007/s10787-019-00640-2>.
- Islam, Salman Ul, Muhammad Bilal Ahmed, Haseeb Ahsan,

- and Young Sup Lee. 2021. "Recent Molecular Mechanisms and Beneficial Effects of Phytochemicals and Plant-Based Whole Foods in Reducing Ldl-c and Preventing Cardiovascular Disease." *Antioxidants* 10(5).
- Jahan, Nazish et al. 2010. "Cardioprotective Effect Of Gemmotherapeutically Treated Withania Somnifera Against Chemically Induced Myocardial Injury." 42(2): 1487–99.
- Kariuki, Jacob K et al. 2015. "Methodological Challenges in Estimating Trends and Burden of Cardiovascular Disease in Sub-Saharan Africa." 2015.
- Klingberg, S et al. 2008. "Food Sources of Plant Sterols in the EPIC Norfolk Population." : 695–703.
- Maaliki, Dina et al. 2019. "ScienceDirect Flavonoids in Hypertension: A Brief Review of the Underlying Mechanisms." *Current Opinion in Pharmacology* 45: 57–65. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2019.04.014>.
- Martinet, Wim, Isabelle Coornaert, Pauline Puylaert, and Guido R Y De Meyer. 2019. "Macrophage Death as a Pharmacological Target in Atherosclerosis." 10(April): 1–18.
- Michel, Jennifer, Nur Zahirah, Abd Rani, and Khairana Husain. 2020. "A Review on the Potential Use of Medicinal Plants From Asteraceae and Lamiaceae Plant Family in Cardiovascular Diseases." 11(June): 1–26.
- Mridula, K, S Parthibhan, T Senthil Kumar, and M V Rao. 2017. "South African Journal of Botany In Vitro Organogenesis from Tinospora Cordifolia ( Willd ) Miers — A Highly Valuable Medicinal Plant." *South African Journal of Botany* 113: 84–90. <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2017.08.003>.
- Muhammad, Syed et al. 2019. "Cardioprotective Potential of Plant-Derived Molecules: A Scientific and Medicinal Approach." (June): 1–14.
- Poli, Andrea et al. 2018. "Nutraceuticals and Functional Foods for the Control of Plasma Cholesterol Levels . An Intersociety Position Paper." 134(May): 51–60.
- Pop, Raluca M, Ada Popolo, Adrian P Trifa, and Luminita A Stanciu. 2018. "Editorial Phytochemicals in Cardiovascular and Respiratory Diseases: Evidence in Oxidative Stress and Inflammation." 2018.

- Sano, Mitsuaki et al. 2001. "Simultaneous Determination of Twelve Tea Catechins by High-Performance Liquid Chromatography with Electrochemical Detection." *The Royal Society of Chemistry* 126: 816–20.
- Shaito, Abdullah et al. 2020. "Herbal Medicine for Cardiovascular Diseases: Efficacy, Mechanisms, and Safety." *Frontiers in Pharmacology* 11(April): 1–32.
- Silva, Henrique et al. 2021. "The Cardiovascular Therapeutic Potential of Propolis — A Comprehensive Review." : 1–20.
- Tu, Yanbei, Ying Yang, Yanfang Li, and Chengwei He. 2021. "Naturally Occurring Coumestans from Plants , Their Biological Activities and Therapeutic Effects on Human Diseases." *Pharmacological Research* 169(March): 105615.  
<https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105615>.
- Vasanthi, H R, N Shrishrimal, and D K Das. 2012. "Phytochemicals from Plants to Combat Cardiovascular Disease." : 2242–51.
- Zhang, Hanyuan et al. 2021. "European Journal of Medicinal Chemistry Synthesis and in Vivo Screening of Isosteviol Derivatives as New Cardioprotective Agents." 219



**apt. Firmansyah, S.Si.,M.Kes** lahir di Lelewawo, pada 17 Agustus 1985. Lulusan sarjana farmasi Universitas Pancasakti Makassar tahun 2007, lulusan profesi Apoteker Universitas Islam Indonesia Yogyakarta tahun 2009. Kemudian lulus Magister Kesehatan konsentrasi Farmakologi Prodi Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar tahun 2015. Sebagai dosen di Program Studi Farmasi Universitas Pancasakti Makassar.



# BAB 10

## TUMBUHAN OBAT UNTUK GANGGUAN SISTEM PENCERNAAN



*Muhammad Aris*

E-mail: [muh.aris.s.si.m.si@gmail.com](mailto:muh.aris.s.si.m.si@gmail.com)

### PENDAHULUAN

Lambung merupakan organ vital yang membantu tubuh memecah makanan dengan bantuan pepsin dan asam lambung (HCl). Keseimbangan antara unsur-unsur yang dapat membahayakan integritas mukosa lambung (dikenal sebagai faktor sitodestruksi) dan faktor pelindung mukosa (juga dikenal sebagai faktor sitoprotektif)

terdapat dalam lambung yang sehat. Masyarakat telah melihat banyak kasus efek samping dari obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID), yang meliputi mual, muntah, dan rasa tidak nyaman pada perut, yang mengganggu integritas mukosa lambung dan menyebabkan kondisi termasuk maag dan tukak lambung. . Proses peradangan pada lapisan mukosa lambung menyebabkan maag dan sakit maag. (Salwa Raehana, 2021)

Saat ini, sakit maag adalah salah satu penyakit paling umum yang bisa berakibat fatal jika tidak diobati. Kerusakan pada lapisan mukosa, hingga lapisan muskularis mukosa, merupakan ciri khas tukak lambung. Ketidakseimbangan dalam faktor-faktor tersebut agresif/perusak dan protektif atau pelindung merupakan penginduksi terjadinya tukak lambung. Pembentukan HCl yang tidak terkendali oleh sel parietal di mukosa lambung menyebabkan kondisi patologis yang dikenal sebagai peningkatan HCl lambung sebagai faktor agresif. Lesi pada lapisan mukosa lambung dikenal sebagai penyakit tukak lambung, dan iritasi mukosa pada lapisan submukosa lambung terjadi ketika lesi berdiameter 5 mm atau lebih. Proses terbentuknya tukak lambung disebabkan oleh ketidakseimbangan faktor desensitisasi dan agresif yang terdapat pada mukosa gastroduodenal. Ketidakseimbangan ini menyebabkan berkurangnya kemampuan mukosa untuk mempertahankan diri dan peningkatan faktor agresif. Sekresi bikarbonat, lendir, aliran darah di mukosa lambung, difusi balik ion hidrogen di epitel, dan pembaruan sel epitel lambung merupakan faktor pertahanan. Infeksi bakteri *H. pylori*, enzim pankreas, asam klorida lambung, asam empedu, pepsin, penggunaan obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID), dan asupan alkohol merupakan beberapa faktor agresif. Ulkus peptikum, yang juga disebut sebagai tukak lambung atau penyakit lambung di masyarakat, menyerang 8–11% wanita dan 11–14% pria. Sejumlah penelitian yang dilakukan di Indonesia menunjukkan bahwa 6–15% orang menderita tukak lambung, dengan rentang usia 20–50 tahun sebagai kelompok yang paling banyak terkena. Meskipun tukak lambung dapat terjadi pada usia berapa pun, tukak lambung mencapai puncaknya antara usia 50 dan 60 tahun. Data WHO terbaru, yang dirilis pada bulan Mei 2014, menunjukkan bahwa kematian akibat penyakit tukak lambung di Indonesia mencapai 1.081 kematian, atau 0,08% dari seluruh kematian. Menurut data yang diperoleh dari angka-angka yang diberikan oleh Organisasi Kesehatan Dunia, persentase kematian di Indonesia yang disebabkan oleh penyakit tukak lambung adalah 0,9%. 8,41 kematian per 100.000 orang. Menurut BPPK Kementerian Kesehatan, dalam hal kematian

pria pada rentang usia 45–54 tahun pada tahun 2005–2008, penyakit tukak lambung berada di urutan kesepuluh. Pendarahan di lambung dan usus dapat terjadi akibat tukak lambung. Angka kematian yang tinggi disebabkan oleh pendarahan dan perforasi, dua konsekuensi dari tukak lambung. Penggunaan obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID) yang berlebihan dapat mengakibatkan perforasi. (Salwa Raehana, 2021)

Masyarakat sering kali terpapar kasus cedera mukosa lambung, seperti tukak lambung dan tukak duodenum, akibat efek samping obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID). Kasus-kasus ini ditandai dengan gejala mual, muntah, dan rasa tidak nyaman di perut. Proses peradangan pada lapisan mukosa lambung tersebut menyebabkan gastritis dan tukak lambung. (Salwa Raehana, 2021)

Ada dua cara di mana obat antiinflamasi nonsteroid dapat menyebabkan tukak lambung: dengan mengiritasi jaringan epitel secara langsung atau dengan menghalangi sistem prostaglandin endogen pada mukosa gastrointestinal. Dalam hal ini, cara utama NSAID menyebabkan tukak lambung adalah melalui penghambatan pembentukan prostaglandin. (Nandini *et al.*, 2024)

NSAID sering digunakan untuk meredakan nyeri, terutama sakit gigi pada anak-anak. Obat ini digunakan untuk mengobati nyeri akut dan kronis. Komponen aktifnya yang tidak homogen secara farmakologis sebagian besar menghambat sintesis prostaglandin. Obat ini memiliki kemampuan untuk mengurangi demam yang berhubungan dengan peradangan, ketidaknyamanan, dan penyakit peradangan lainnya. (Nandini *et al.*, 2024)

Asia merupakan rumah bagi tanaman tropis yang dikenal sebagai kunyit, *Curcuma longa* L. (Zingiberaceae), yang banyak digunakan sebagai bahan penyedap dan pewarna dalam makanan. Asia merupakan rumah bagi tanaman tropis yang dikenal sebagai kunyit (*Curcuma domestica*), yang sering digunakan sebagai bahan penyedap dan pewarna dalam makanan. Komposisi kimia kunyit baik untuk tubuh dan mengandung zat kimia yang disebut kurkuminoid yang memiliki khasiat obat..(Salwa Raehana, 2021)

*Curcuma domestica* Val., atau kunyit, adalah tanaman yang termasuk dalam famili Zingiberaceae. Famili Zingiberaceae mencakup 47 genus dan lebih dari 1000 spesies yang tersebar di seluruh Asia Tenggara dan Asia Selatan. Banyak orang menggunakan spesies dalam famili ini sebagai obat herbal tradisional. Sistem pengobatan tradisional secara tradisional telah menggunakan kunyit (*Curcuma domestica* Val.). Rimpang kunyit

terutama terdiri dari kurkuminoid (3,1–5,0%) dan minyak atsiri (2,5–6,0%). Kunyit juga mengandung kalsium, fosfat, zat besi, karbohidrat, lemak, protein, gom, kamper, damar, dan resin. (Meilina and Mukhtar, 2019)

Kunyit telah terbukti memiliki sejumlah khasiat farmakologis, termasuk khasiat antiradang, antioksidan, antivirus, antibakteri, antijamur, antimalaria, antikarsinogenik, dan penyembuhan luka. Tikus putih memiliki aksi antiradang tambahan yang mengurangi edema. Selain berbagai manfaat kesehatannya, kunyit dapat dimanfaatkan sebagai komponen makanan dan sering digunakan sebagai obat tradisional untuk 1056 dosis 25 mg/kgBB terhadap jaringan lambung yang disebabkan oleh dosis parasetamol yang tinggi. (Meilina and Mukhtar, 2019)

Simbolon et al. (2018) menggunakan desain kelompok kontrol pasca-uji saja dalam studi eksperimentalnya, yang dilakukan antara Januari 2016 dan Januari 2017. Tiga puluh tikus digunakan dalam penelitian ini, dan setiap tikus diberikan 5,2 mg/gBW aspirin untuk menginduksi tukak lambung. Studi ini menyimpulkan bahwa kelompok P4 lebih berhasil daripada kelompok P3, P2, dan P1 dalam mengurangi tukak lambung pada tikus, menunjukkan hasil yang patut dicatat. Karena aksi vasodilatornya dan kemampuannya untuk meningkatkan sekresi lendir, ekstrak kunyit membantu memperkuat pertahanan mukosa lambung. Kurkuminoid dan minyak esensial adalah komponen aktif kunyit yang memiliki kemampuan untuk melindungi mukosa lambung. (Simbolon, Katar and Rusjdi, 2018)

## **MEKANISME SITOPROTEKSI MUKOSA LAMBUNG**

Kemampuan untuk mencegah pendarahan dan nekrosis yang disebabkan oleh bahan kimia berbahaya pada mukosa lambung efek yang terjadi bahkan ketika produksi asam lambung dihambat—dikenal sebagai sitoproteksi. Andre Robert adalah orang pertama yang menggunakan kata ini. Sistem ini terdiri dari (Salwa Raehana, 2021):

### **1) Mukus dan bikarbonat**

Lendir berfungsi sebagai penghalang untuk menghentikan asam dalam lumen agar tidak bercampur dengan sekresi bikarbonat yang terdapat pada permukaan sel epitel. Mukosa lambung ditutupi oleh lapisan lendir tebal dan terus-menerus yang melindungi lambung dari zat-zat yang telah dikonsumsi yang dapat mengiritasinya secara kimiawi atau mekanis, serta dari refluks empedu dari duodenum.

### **2) Resistensi mukosa**

Pelestarian resistensi mukosa sangat dibantu oleh pemulihan atau regenerasi sel. Karena integritas permukaan epitel sembuh dengan kecepatan yang relatif tinggi, cedera yang luas pada epitel lumen mukosa lambung tidak selalu mengakibatkan erosi hemoragik. Perfusi mikrovaskular yang cukup penting untuk proses perbaikan ini, dan konsentrasi asam yang tinggi akan mencegah mekanisme pemulihan ini bekerja.

### 3) Aliran darah mukosa

Aliran darah yang cukup melalui mukosa membantu menjaga oksigen jaringan, membuang kelebihan asam dari sel, dan menahan difusi asam secara terbalik. Karena laju regenerasi integritas permukaan epitel yang cepat, variasi signifikan pada epitel lumen mukosa lambung tidak selalu mengakibatkan erosi hemoragik. dengan kadar yang tinggi akan menghambat mekanisme restitusi ini.

dimana aliran darah pada kurvatura minor lebih sedikit, memegang peran dalam hal terjadinya ulkus kronik pada kurvatura minor.

### 4) Prostaglandin

Selain prostaglandin E<sub>2</sub>, yang sintesisnya lebih tinggi di antrum daripada di fundus, prostaglandin (PGI<sub>2</sub>) adalah jenis yang paling umum disintesis di mukosa lambung. Kedua senyawa ini meningkatkan aliran darah ke mukosa dan mengurangi sekresi asam.

## **KERUSAKAN MUKOSA LAMBUNG AKIBAT OAINS .**

Patofisiologi utama kerusakan lambung dan duodenum akibat penggunaan NSAID adalah penghambatan sistemik perlindungan mukosa lambung melalui penghambatan aktivitas siklooksigenase mukosa lambung (COX) dan gangguan fisikokimia pertahanan mukosa lambung.<sup>11</sup> Prostaglandin (PG) adalah mediator inflamasi yang dapat dihambat oleh obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID), yang dapat menyebabkan penurunan gejala inflamasi. Karena NSAID bersifat asam dan lipofilik, NSAID memudahkan masuknya ion hidrogen ke dalam mukosa, yang menyebabkan cedera mukosa topikal. Yang lebih signifikan adalah efek sistemik NSAID, termasuk kerusakan yang ditimbulkannya pada mukosa lambung melalui penurunan sintesis prostaglandin. (Nandini et al., 2024)

Efek lokal NSAID menyebabkan kerusakan pada pertahanan mukosa lambung. NSAID tertentu adalah asam lemah, yang berarti bahwa partikel yang tidak terionisasi akan terbentuk di lumen lambung yang asam (pH kurang dari 3) saat ada. Selain itu, partikel obat dan ion H<sup>+</sup> ini akan dengan mudah menembus penghalang lipid

dan memasuki sel epitel mukosa lambung.7. Atmosfer di epitel lambung berubah menjadi netral, memungkinkan bagian Obat-obatan yang terikat secara difusi akan tertahan di sel-sel epitel, yang menyebabkan penumpukan obat-obatan di lapisan epitel mukosa. Ulserasi, peradangan, dan penurunan pembentukan PG terjadi di epitel. Lebih jauh lagi, penurunan adenosin trifosfat (ATP), peningkatan adenosin monofosfat (AMP), dan peningkatan adenosin difosfat (ADP) semuanya dapat menjadi konsekuensi dari terganggunya proses fosforilasi oksidatif di mitokondria. Setelah perubahan ini, mukosa lambung menjadi kurang tahan akibat kerusakan mitokondria, peningkatan pembentukan radikal oksigen, dan gangguan keseimbangan  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ . (Nandini et al., 2024)

Prostaglandin memainkan fungsi penting dalam menjaga dan memperbaiki integritas mukosa lambung. Prostaglandin berasal dari esterifikasi asam arakidonat dalam membran sel. Enzim utama, COX, yang hadir dalam dua bentuk, COX-1 dan COX-2, mengendalikan sintesis prostaglandin. Berdasarkan distribusinya di seluruh jaringan dan susunan struktural, kedua enzim tersebut menunjukkan sifat yang berbeda. (Simbolon, Katar and Rusjdi, 2018)

Inhibitor COX menyebabkan perubahan metabolisme asam arakidonat menjadi 5-lipoksigenase (5-LOX0), yang meningkatkan produksi leukotrien. Leukotrien menyebabkan iskemia dan peradangan jaringan, yang berkontribusi pada proses kerusakan mukosa lambung. Aktivasi neutrofil-endotel disebabkan oleh peningkatan produksi molekul adhesi oleh mediator proinflamasi seperti molekul adhesi antarsel-1. Melalui dua mekanisme enzim utama yang mengendalikan pembentukan prostaglandin—COX, yang memiliki dua bentuk enzim, yaitu COX-1 dan COX-2—adhesi neutrofil dikaitkan dengan patofisiologi kerusakan mukosa lambung. Struktur dan distribusi jaringan dari setiap jenis enzim berbeda-beda. (Simbolon, Katar and Rusjdi, 2018)

Inhibitor COX menyebabkan perubahan metabolisme asam arakidonat menjadi 5-lipoksigenase (5-LOX0), yang meningkatkan produksi leukotrien. Leukotrien menyebabkan iskemia dan peradangan jaringan, yang berkontribusi pada proses kerusakan mukosa lambung. Aktivasi neutrofil-endotel disebabkan oleh peningkatan produksi molekul adhesi oleh mediator proinflamasi seperti molekul adhesi antar sel. Melalui dua mekanisme utama—penyumbatan pembuluh darah mikro lambung oleh mikrotrombus, yang mengakibatkan penurunan aliran darah lambung dan iskemia sel serta peningkatan pembentukan radikal oksigen—adhesi neutrofil dikaitkan dengan etiologi cedera mukosa lambung. Asam lemak tak

jenuh pada mukosa bereaksi dengan radikal bebas ini. (Simbolon, Katar and Rusjdi, 2018)

### **KANDUNGAN GASTROPROTEKTOR PADA KUNYIT**

Beberapa kandungan kimia dari kunyit kuning yang telah diketahui yaitu (Fadhilah, Rachmani and Hajaring, 2021):

- a. minyak atsiri sebanyak 6% yang terdiri dari golongan senyawa monoterpen dan sesquiterpen (meliputi zingiberen, alfa dan beta-turmerone)
- b. zat warna kuning yang disebut kurkuminoid sebanyak 5% (meliputi kurkumin 50-60%, monodesmetoksikurkumin dan bidesmetoksikurkumin)
- c. protein
- d. fosfor
- e. kalium
- f. besi
- g. vitamin C.

Kurkumin merupakan senyawa kurkuminoid yang paling penting. Kandungan kurkuminoid secara keseluruhan sering dilaporkan sebagai persentase kurkumin karena kandungannya lebih besar daripada komponen kurkuminoid lainnya. Akibatnya, kurkumin semakin menarik minat dalam penelitian fitokimia dan farmakologis. (Fadhilah, Rachmani and Hajaring, 2021)

Berbagai jenis Kunyit mengandung zat kimia alami berwarna kuning yang disebut kurkumin. Kurkumin memiliki sifat antiradang, antioksidan, penurun kadar lipid, antikanker, dan antiulkus. Hal ini menunjukkan bahwa kunyit kuning memiliki efek terapeutik untuk penyakit lambung. Aktivitas antiulkus kurkumin dapat dijelaskan melalui mekanismenya dalam mengurangi sekresi asam lambung dan meningkatkan produksi lendir di mukosa lambung. Hasilnya, kurkumin efektif dalam mencegah dan memperbaiki tukak lambung yang disebabkan oleh pemberian NSAID. (Fadhilah, Rachmani and Hajaring, 2021)

### **KANDUNGAN GASTROPROTEKTOR PADA DAUN KELOR DAN KOMBINASI DENGAN KUNYIT**

Hal ini senada dengan yang disampaikan oleh dr. Rabbinu Rangga Pribadi, SpPD, staf medis Departemen Penyakit Dalam, Divisi Gastroenterologi RSCM-FKUI. Dalam webinar Kupas Tuntas Penyakit Asam Lambung, dr. Rabbinu menyebutkan bahwa pasien dapat mengalami gejala penyakit asam lambung pada sejumlah kasus Covid-19. Hal ini menandakan bahwa selain mengalami demam dan

sesak napas, individu juga mengalami gejala yang berhubungan dengan saluran cerna (GI), seperti mual, muntah, dan kehilangan nafsu makan.

Lebih jauh, kunyit dan daun kelor ternyata merupakan dua bahan alami yang dapat membantu pemulihan dari penyakit ini. Mengutip Kontan, MBG Food menyebutkan kemampuan komponen organik ini untuk menjaga kesehatan saluran pencernaan sebagai salah satu keunggulan daun kelor. Sistem pencernaan mendapat manfaat dari kandungan serat, antibiotik, dan antibakteri yang terkandung dalam daun kelor. Alhasil, risiko terkena sakit perut dan masalah pencernaan lainnya pun menurun. Lebih jauh, antioksidan seperti zat fenolik, flavonoid, saponin sitokinin, dan asam kafeoilkuinat dapat ditemukan dalam daun kelor. Padahal, asam linoleat (omega 6) dan asam alfa-linolenat merupakan dua komponen asam lemak tak jenuh yang ditemukan dalam daun kelor. (omega 3). (Aris et al., 2021)

Asam aspartat, asam glutamat, glisin, dan treonin merupakan asam amino penting yang ditemukan dalam daun kelor, dan dapat memperkuat sistem kekebalan tubuh. Di sisi lain, daun kelor mengandung berbagai macam bahan aktif, termasuk kelompok glikosida, fenol, sterol, dan flavanol, yang semuanya penting untuk nutrisi tubuh dan penguatan sistem kekebalan tubuh.

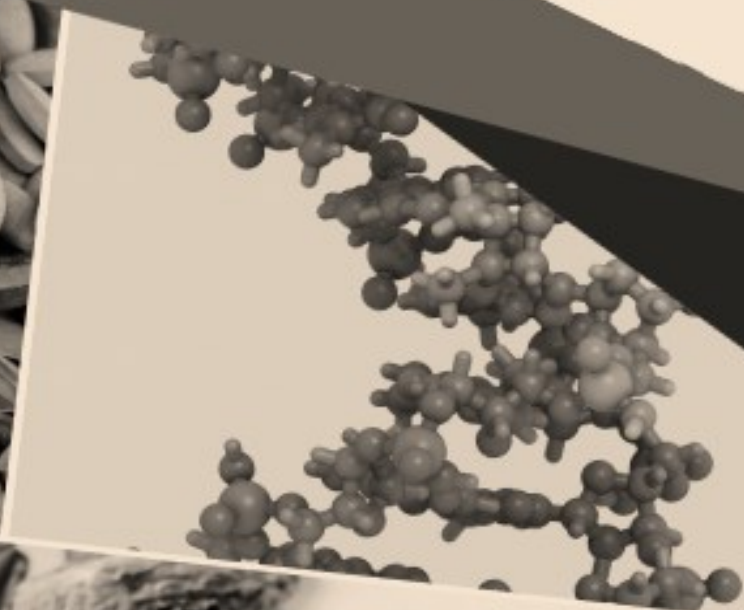
Asam aspartat, asam glutamat, glisin, dan treonin merupakan asam amino penting yang ditemukan dalam daun kelor, dan dapat memperkuat sistem kekebalan tubuh. Di sisi lain, daun kelor mengandung berbagai macam bahan aktif, termasuk kelompok glikosida, fenol, sterol, dan flavanol, yang semuanya penting untuk nutrisi tubuh dan penguatan sistem kekebalan tubuh. (Aris et al., 2021)

Tidak hanya itu, hasil uji klinis kurkumin ini bisa meningkatkan sistem imunitas tubuh, yaitu berperan sebagai imunomodulator. Karena kurkumin memiliki kemampuan untuk secara fisik membahayakan virus atau mengurangi jalur sinyal seluler yang penting bagi proses reproduksi virus, maka kurkumin menghambat proses pertumbuhan virus. Selain dapat diolah sendiri dengan kunyit dan daun kelor, Kawan Puan dapat merasakan manfaat dari mengonsumsi minuman probiotik herbal yang mengandung kedua komponen tersebut.

- Aris, M. *et al.* (2021) 'Uji Efektivitas Formula Sediaan Sabun Padat Sari Daun Kelor (*Moringa oleifera* L) Asal Daerah Takalar Terhadap *Staphylococcus aureus*', *Andi Nur Ilmi Adriana, FITO*, 13, p. 2021.
- Fadhilah, H., Rachmani, K. and Hajaring, N. (2021) 'Aktifitas Kunyit (*Curcuma domestica* Val.) Sebagai Antiinflamasi Ditinjau Dari Berbagai Literatur', *Edu Masda Journal*, 5(1), p. 100.
- Meilina, R. and Mukhtar, R. (2019) 'Anti-inflammatory Effect of Ethanol Extract of Turmeric Rhizome (*Curcuma domestica* Val.) on Carrageenan-Induced White Rats', *Journal of Healthcare Technology and Medicine*, 4(1), p. 111.
- Nandini, K. *et al.* (2024) 'Hubungan Kejadian Gastritis dengan Riwayat Penggunaan Obat Anti Inflamasi Non Steroid ( OAINS ) pada Pasien yang Melakukan Pemeriksaan Endoskopi', *Biocity*, 2(2), pp. 67–76.
- Salwa Raehana, N. (2021) 'Efek Gastroprotektif pemberian Rimpang Kunyit (*Curcuma domestica* Val.) dari Ulkus Lambung yang diinduksi oleh NSAID', *Jurnal Medika Hutama*, 2(4), pp. 1053–1059. Available at: <http://jurnalmedikahutama.com>.
- Simbolon, S.B., Katar, Y. and Rusjdi, S.R. (2018) 'Efektivitas Kombinasi Ekstrak Kunyit (*Curcuma Domestica* Val) dan Madu Terhadap Ulkus Lambung Mencit BALB/c Akibat Pemberian Aspirin Secara Mikroskopis', *Jurnal Kesehatan Andalas*, 7(1), p. 26. Available at: <https://doi.org/10.25077/jka.v7i1.776>.



**Apt Muhammad Aris S.Si.,M.SI**, Lahir Pada tgl 15 april 1973 di Pekkabata Pinrang Sulawesi Selatan, Berasal dari Keluarga Suku Bugis. SD Negeri 30 pinrang tahun 1985, dan SMP Negeri 1,Duampanua tahun 1990,dan SMA Negeri 1 Duampanua 1993. Dan Melanjutkan Kuliah Di Universitas Pancasakti tahun 1994. Dan Melanjutkan Pendidikan Apoteker 2001, dan S2 Pada Jurusan Farmasi 2010 di Universitas Hasanuddin Makassar, Mulai Mengabdikan Diri Di Universitas Pancasakti sejak tahun 2005 dan Terangkat Menjadi Dosen 2015 dan Mendapatkan Sertifikasi Tahun 2021. Dan Alhamdulillah Sampai sekarang Tetap Mengabdikan Sebagai Dosen Yayasan Universitas Pancasakti Makassar sampai Sekarang.



# BAB 11

## HERBAL IMUNOMODULATOR DAN ANTIKANKER



*Rauza Sukma Rita*

E-mail: [rauzasukmarita@med.unand.ac.id](mailto:rauzasukmarita@med.unand.ac.id)

### PENDAHULUAN

Bahan-bahan alami telah lama berfungsi sebagai bahan aktif dalam obat-obatan konvensional dan merupakan sumber penting agen terapeutik kontemporer. Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) memperkirakan bahwa 75% orang di dunia mendapatkan perawatan medis mereka dari sumber alami. Karena keragaman strukturalnya

yang tak tertandingi dan berat molekul yang biasanya rendah, yang membuatnya ideal untuk penelitian farmakologis, produk alami saat ini sedang berkembang signifikan sebagai sumber obat-obatan inovatif (Dzobo, 2022).

Salah satu penyebab utama kematian adalah kanker. Kanker menyebabkan sekitar 7,6 juta kematian di seluruh dunia setiap tahun, dengan perkiraan mengejutkan bahwa jumlahnya akan meningkat menjadi 13,1 juta pada tahun 2030. Sebagian besar obat antikanker telah terinspirasi oleh bahan-bahan alami. Saat ini, senyawa alami yang dihasilkan dari tumbuhan, organisme laut, dan mikroorganisme menyumbang sekitar 60% obat antikanker dalam penggunaan klinis (Thun et al., 2009).

Selain memiliki sifat anti-inflamasi dan banyak komponen antikanker yang telah menunjukkan efek sitotoksik langsung dan regulasi tidak langsung dalam lingkungan mikro tumor, ketebalan kanker, dan kemajuan kemoterapi, obat herbal telah digunakan sebagai obat antikanker selama lebih sepuluh tahun. Kanker prostat dapat diobati secara efektif dengan epigallocatechin gallate (EGCG), yang bekerja dengan mengarahkan reseptor Laminin (Lam67R). Menurut penelitian, ginsenoside Rh2 menghambat aksi P-glikoprotein (P-gp) untuk membalikkan resistensi multiobat. Menurut penelitian sebelumnya, kurkumin meningkatkan apoptosis melalui induksi autophagy. Berberine dapat mencegah perkembangan kanker dan memberikan keamanan kepada pasien kanker, menurut hasil penelitian. Shikonin telah terbukti dalam obat herbal memiliki efek sinergis bila digunakan dengan obat antikanker (Ali et al., 2023).

## **PERAN IMUNOMODULATOR PADA ANTIKANKER**

Secara historis, diyakini bahwa kemoterapi antikanker tradisional bekerja dengan menghancurkan sel-sel tumor. Obat sitotoksik menyebabkan kematian sel kanker dengan mengganggu fungsi sel dasar. Meskipun demikian, sebagian besar obat antikanker menunjukkan efek berbahaya pada sel kanker dan sehat. Untuk tujuan meningkatkan respons imun terhadap kanker dan mengurangi efek penekan kemoterapi, minat untuk menggunakan zat imunomodulator alami dalam hubungannya dengan pengobatan kanker standar telah berkembang dalam beberapa tahun terakhir karena pentingnya sistem ketebalan tubuh dalam memerangi kanker telah diakui. Respon imun bawaan dan didapat berinteraksi secara dinamis dan strategis untuk melindungi dari sel-sel ganas (Bracci et al., 2014).

Imunosurveillance merupakan yang pertama dari tiga tahap dalam proses dinamis, yang diikuti oleh perkembangan kanker dan

metastasis. Untuk mengidentifikasi dan memberantas sel kanker dari awal dan pada tahap awal, sistem kekebalan tubuh harus menghasilkan respons inflamasi. Sel penyaji antigen (APC), seperti sel dendritik, adalah sel kekebalan utama untuk pertahanan tumor. Sel dendritik penting untuk mengidentifikasi sel-sel kanker dan mengatur pengangkatan tumor atau kanker. Sel dendritik dapat berinteraksi dengan sel T dengan menampilkan kompleks antigen dengan kompleks histokompatibilitas utama (MHC) dan molekul ko-stimulasi di permukaannya. Pembawa pesan kimia atau sitokin inflamasi, seperti interleukin 12 (IL-12) dan interferon (IFN- $\gamma$ ), dilepaskan sampai limfosit T sitotoksik (CTL) diaktifkan (Nam et al., 2021).

Namun, ada sejumlah cara sel kanker dapat menghindari regulasi kekebalan dengan menyesuaikan dengan pengaturan yang menyeimbangkan apoptosis dan pertumbuhan kanker. Terapi imun telah menjadi salah satu rencana imunoterapi yang paling penting. Dalam lingkungan mikro imunologis tumor (TME), pemeriksaan PD-1/PD-L1 adalah arbiter immunosupresif penting yang sebagian besar terkait dengan pensinyalan IFN. Sitokin proinflamasi lainnya menyebabkan produksi PD-L1, yang sangat penting untuk mengatur respons imun (Topalian et al., 2015). Fungsi fisiologis mekanisme dinamis ini untuk menjaga sel-sel sehat agar tidak terlalu terancam oleh respons imun. Inhibitor yang merupakan antibodi yang memblokir sinyal mati pada sel T dan mendukung aktivasi sel T terhadap keganasan, menargetkan PD-1/PD-L1. Blok protein menunjukkan hasil klinis yang lebih baik pada kanker paru-paru non-sel kecil dan melanoma. Namun, hanya sebagian kecil pasien yang mendapat manfaat dari perawatan ini, dan obat tersebut dapat menyebabkan efek samping yang tidak diinginkan (Su et al., 2020).

Penemuan senyawa alami immunomodulator yang dapat mengaktifkan sel kekebalan bawaan menandai perbatasan baru untuk terapi kanker, dan imunoterapi masih berkembang. Senyawa alami dari obat herbal dengan potensi immunomodulator sebagai inhibitor kekebalan telah ditemukan baru-baru. Menurut penelitian lain, beberapa obat kemoterapi tradisional juga dapat berdampak pada sistem kekebalan tubuh melalui berbagai mekanisme. Obat sitotoksik tertentu menyebabkan kematian sel imunogenik pada sel kanker, yang pada gilirannya menyebabkan pola molekuler terkait kerusakan (DAMPs) diregulasi (Yang et al., 2024). Aktivitas puing-puing fagosit ini dipicu, dan pematangan sel dendritik dan mendorong dimulainya reaksi antikanker. Bukti terbaru menunjukkan bahwa obat antitumor, seperti anthracyclines, menginduksi apoptosis imunogenik, mendukung aktifitas sel

dendritik dengan aktivasi sel T CD8+ sitotoksik. Paclitaxel yang sama juga telah dilaporkan menginduksi aktivasi sel dendritik (melalui TLR4 dan MyD88) pada tikus. Pengobatan alternatif untuk sitotoksisitas yang menggunakan sistem kekebalan tubuh untuk menghancurkan dan memberantas sel-sel kanker menjadi lebih populer sebagai akibat dari faktor-faktor ini (Pfannenstiel et al., 2010).

### **Contoh Herbal yang Berperan Sebagai Imunomodulator dan Antikanker**

Tumbuhan kaya akan senyawa imunomodulator dan antikanker. Dalam pengobatan berbagai kanker, sejumlah fitokimia menunjukkan efektivitas yang menggembirakan dengan sedikit efek samping.

#### **1. Terpen**

Di antara terpen aktif, zerumbone, turunan sesquiterpenoid yang ada dalam rimpang tanaman Zingiberaceae, menunjukkan berbagai karakteristik farmakologis, termasuk efek anti-inflamasi, anti-bakteri, antipiretik, antioksidan, imunomodulator, dan anti-neoplastik. Dengan mengubah faktor nuklir kappa sel B yang diaktifkan (NF- $\kappa$ B), protein kinase B (PKB), interleukin 6/janus kinase 2/transduser sinyal, aktivator transkripsi 3 (IL-6/JAK2/STAT3), dan protein target hilirnya, zat ini menunjukkan aktivitas antitumornya secara dramatis mengurangi pertumbuhan sel kanker dan metastasis (Yuandani et al., 2023).

Bagian molekul berbasis karbonil tak jenuh dianggap bertanggung jawab atas efek imunomodulator zerumbone. Banyak penelitian *in vitro* dan *in vivo* menunjukkan pengaruh metabolit pada proses pensinyalan tumor dan menunjukkan sifat antikankernya yang kuat. Fokus utama penelitian tentang kualitas imunomodulator zerumbone adalah pada peradangan, pembentukan NO, dan jalur NF- $\kappa$ B dan mitogen-activated protein kinase (MAPK).

Zerumbone menemukan bahwa makrofag RAW 264.7 menekan beberapa mediator pro-inflamasi, termasuk cyclooxygenase-2 (COX2), prostaglandin E2 (PGE2), oksida nitrat (NO), dan inducible nitric oxide synthase (iNOS) (Yeh et al., 2022). Bahan kimia ini menunjukkan efek immunosupresif dengan memblokir NF- $\kappa$ B dan protein aktivator 1 (AP-1). Zerumbone ditemukan memiliki efek pada sel leukemia promyelocytic manusia (HL-60) dengan mencegah produksi anion superoksida dari NADPH oxidase, yang dipicu oleh 12-O-

tetradecanoylphorbol-13-acetate (TPA). Rasio siklin B1/CDK1 yang lebih rendah merupakan indikasi peningkatan penangkapan siklus sel G2/M. Bersama dengan sel normal ovarium hamster, bahan kimia ini juga diuji pada sel tumor ovarium manusia (Coav-3), sel tumor payudara (MCF-7), dan sel HeLa.

Sel HeLa yang diobati dengan zerumbone menunjukkan peningkatan kadar CASP3, yang terkait dengan karakteristik morfologi seluler apoptosis. Selanjutnya, penelitian yang berbeda menunjukkan bahwa sel HCT116 (adenokarsinoma usus besar) mengalami apoptosis sebagai respons terhadap peningkatan ligan penginduksi apoptosis terkait TNF (TRAIL). Menurut sejumlah studi pra-klinis, zerumbone tampaknya merupakan agen kemoterapi imunomodulator dan profilaksis yang menjanjikan. Untuk menentukan potensi terapeutik zerumbone, penelitian lebih lanjut diperlukan karena studi klinis tentang zat ini belum banyak dipublikasikan (Yodkeeree et al., 2009).

*Andrographis paniculata* (Acanthaceae), biasa disebut sebagai "kalmegh," adalah tanaman obat Ayurveda yang banyak ditanam di Asia. Fitokimia aktif dengan sifat anti-inflamasi, antivirus, antikanker, dan imunostimulasi diisolasi dari daun dan batang tanaman. Pada sel leukemia murine, ekstrak organik *A. paniculata* dan beberapa senyawa terisolasi menunjukkan penghambatan pertumbuhan dan diferensiasi (Bhaisare et al., 2023). Terpenoid yang paling umum pada *A. paniculata*, andrographolide, menunjukkan aksi sitotoksik terhadap P388 (sel leukemia limfositik) dan kanker epidermoid manusia. Selain itu, andrographolides memicu respons imun tertentu dan non-spesifik pada tikus. Ekstrak dari *A. paniculata* dan konstituennya telah terbukti memiliki aksi antikanker pada sel tumor manusia dan aktivitas imunomodulator pada sel kekebalan manusia.

Biasanya ditemukan pada tumbuhan atau organisme fotosintesis lainnya seperti ganggang dan spesies bakteri tertentu, karotenoid adalah pigmen organik tetraterpenoid dengan berbagai sifat imunomodulator (Maoka, 2020). Karotenoid utama yang diidentifikasi dari tanaman makanan adalah karoten. Dengan merangsang sel pembunuh alami (NK), jumlah leukosit, rasio CD4 / CD8, dan peningkatan regulasi protein MHC I, obat ini menunjukkan kualitas pengaktifan kekebalan tubuh. Model tumor payudara tikus digunakan untuk mengevaluasi sifat antikanker lutein, yang ditentukan

oleh dua gugus hidroksil di cincin ujung beta karoten. Molekul ini menurunkan interleukin 10 (IL-10) pada limpa dan menginduksi apoptosis, menunjukkan efek stimulasi pada ekspresi mRNA IFN.

Makanan yang mengandung karotenoid dianggap melindungi terhadap kanker paru-paru, menurut World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research (WCRF/AICR). Dalam sel Caco-2, pengiriman sinergis karotenoid dan obat sitotoksik konvensional meningkatkan sitotoksitasnya, kemungkinan besar melalui penghambatan fungsi transporter kaset pengikat ATP. Karotenoid dapat meningkatkan sitotoksitas obat kemoterapi pada sel pengekspresikan MDR1 manusia, meskipun sitotoksitasnya sedang dalam sel MDR (nilai IC<sub>50</sub> antara 100 dan 200  $\mu$ M). Temuan ini menunjukkan bahwa karotenoid dapat digunakan bersamaan dengan obat antikanker untuk meningkatkan efektivitasnya dan membalikkan resistensi multiobat sel kanker (MDR).

Fitosterol merupakan kelas fitokimia lain yang menunjukkan tindakan antikanker yang luar biasa. Sehubungan dengan penurunan sphingomyelin seluler dan peningkatan ceramides, sitosterol, pada dosis 16  $\mu$ M, mendorong kematian tumor usus besar HT-29 dan sel LNCaP kanker prostat (Grattan, 2013). Dalam uji in vitro dan in vivo, campuran sterol dan steolin meningkatkan respons sel T. Fitosterol makanan telah diidentifikasi sebagai zat kemopreventif dan imunomodulator. Fitosterol berdampak pada limfosit manusia dan menghasilkan profil sitokin yang menunjukkan tindakan spesifik Th1. Penelitian tambahan pada glukosida -sitosterol mengungkapkan peningkatan sitotoksitas terhadap cell line yang diubah yang bergantung pada sel NK. Aktivitas makrofag juga dipengaruhi oleh fitosterol. Sitosterol telah terbukti mengurangi pelepasan NO oleh phorbol ester dari makrofag RAW264.7, yang mungkin terkait dengan penekanan aktivasi NF- $\kappa$ B dan kadar iNOS. -sitosterol juga menghambat perkembangan makrofag P388D1/MAB dan pelepasan PGE<sub>2</sub> inflamasi.

## 2. Fenolik

Efek sitotoksik dari asam fenolik alami, kemampuan anti-inflamasi, anti-mutagenik, dan antioksidannya, serta kemampuannya untuk menghambat angiogenesis dan kanker, telah diakui dengan baik. Flavonoid merupakan kelas senyawa

penting yang mengatur berbagai fungsi sel, termasuk sintesis kemokin yang menarik efektor kekebalan ke lingkungan, selain kemampuan antioksidan fenolik (PhOH) untuk mentransfer elektron dan memberikan perlindungan terhadap patogen (Abotaleb et al., 2020).

Menurut banyak penelitian, ekstrak tumbuhan *Scutellaria baicalensis* mengatur siklus sel untuk membatasi penyebaran kanker. *S. baicalensis* adalah sumber yang diinginkan untuk obat antikanker baru karena efek berbahayanya yang minimal pada sel non-ganas. Dalam model kanker tikus, *S. baicalensis* menunjukkan aksi sitostatik pada berbagai cell line kanker baik secara in vitro maupun in vivo (Ma et al., 2023). Turunan flavonoid seperti wogonin, baicalin, dan baicalein adalah komponen utama dari radix *S. baicalensis*. Berdasarkan sel-sel tumor yang diperiksa, wogonin, baicalein, dan baicalin adalah flavon yang menekan proliferasi banyak garis sel tumor manusia antara 20 dan 200  $\mu\text{M}$ .

Ada juga laporan penurunan yang signifikan dalam kadar protein siklin D1 pengatur siklus sel pada cell line karsinoma payudara yang diobati wogonin dan cell line kanker prostat yang diobati baicalein. Namun, penurunan kadar siklin D1 dan B1 secara bersamaan hanya diamati untuk cell line kanker paru-paru yang diobati dengan baicalein.

Cell line sel leukemia yang diobati dengan flavonoid menunjukkan penurunan siklus sel pada tahap G2/M. Proporsi sel pada fase G1 meningkat sedangkan persentase pada fase S turun ketika wogonin atau baicalein hadir. Aktivitas antikanker flavon wogonin, baicalein, dan baicalin, yang ada di akar *S. baicalensis*, dikaitkan dengan penurunan respons inflamasi, aktivasi NF- $\kappa\text{B}$ , dan spesies oksigen reaktif tingkat tinggi. Telah ditunjukkan bahwa flavonoid seperti wogonin, baicalein, dan baicalin melindungi jaringan dari peradangan jangka panjang yang terkait dengan kanker baik dalam model in vitro maupun in vivo. Karena flavon dalam *S. baicalensis* memblokir sintesis sitokin dan NO dengan menurunkan regulasi sejumlah gen yang terkait dengan peradangan, termasuk cyclooxygenase (COX), lipooxygenase (LOX), dan iNOS, mereka memiliki dampak anti-inflamasi. Tumor ganas diketahui mengandung NO, radikal bebas yang sangat reaktif. Baicalein dan baicalin flavonoid, mengurangi ekspresi PD-L1 pada karsinoma hepatoseluler (HCC) dan meningkatkan respons imun yang dimediasi sel T terhadap kanker (Chanchal et al., 2023). Efek ini dimediasi oleh penghambatan aktivitas

STAT3. Akibatnya, baicalein dan baicalin membalikkan ekspresi PD-L1 yang diinduksi IFN, mengurangi aktivitas STAT3, dan membangun kembali sensitivitas sel T untuk menghilangkan sel tumor. Hasil ini menawarkan informasi baru tentang sifat antikanker baicalein dan cara penurunan regulasi PD-L1 menekan pertumbuhan tumor, menunjukkan kemungkinan terapi klinis flavonoid ini. Selain itu, zat ini menghambat pelepasan interleukin 1 (IL-1), IL-6, dan IL-10 pada PBMC manusia yang memiliki aktivitas promotor tumor. Ada banyak uji klinis yang tersedia untuk memeriksa potensi resveratrol pada penyakit kanker.

Daun kesemek (*Diospyros kaki* L.), agen obat tradisional Asia, terutama terdiri dari flavonoid, yang telah dilaporkan memiliki sifat farmakologis antikanker, hipoglikemik, antioksidan, dan anti-inflamasi (Yaqub et al., 2016). Rutin, quercetin, kaempferol, dan myricetin adalah empat glikosida flavon dan flavonol primer yang ditemukan. Senyawa tersebut telah terbukti memiliki efek antikanker pada leukemia, kanker kolorektal, neuroblastoma, melanoma melanosis, dan garis sel kanker prostat manusia. Daun kesemek ditemukan meningkatkan sitotoksitas sel NK dan kadar interleukin 18 (IL-18) serum dalam penelitian ini, menunjukkan aktivasi makrofag dan mendukung respons antitumor yang dimediasi sel NK.

Buah dari tanaman euphorbiaceous *Emblica* (*Phyllanthus emblica* Linnaeus), yang tersebar luas di seluruh wilayah subtropis dan tropis Cina, India, Indonesia, dan Semenanjung Malaya, menunjukkan kualitas antibakteri, anti-inflamasi, dan hipolipidemia dan hipoglikemik. Menurut penelitian *in vitro* baru-baru ini, buah ini juga dapat mengurangi efek immunosupresif kromium pada sel tikus. *In vitro* dan *in vivo*, ekstrak *emblica* menunjukkan sitotoksitas yang tidak biasa pada banyak jenis sel tumor. Geraniin dan isocorilagin ditemukan memiliki efek stimulasi yang signifikan dan menunjukkan sitotoksitas yang signifikan terhadap MCF-7. Selain itu, geraniin, quercetin, kaempferol, dan glikosida terkait ditemukan memiliki dampak yang dapat diabaikan pada sel HELF, tetapi isocorilagin menunjukkan sitotoksitas yang kuat (Prananda et al., 2023).

Senyawa polifenol non-flavonoid yang ditemukan dalam anggur dan anggur merah, resveratrol menghambat siklooksigenase-2 (COX-2) dan mengatur agregasi trombosit, oksidasi lipid, sintesis eicosanoid, dan metabolisme lipoprotein.

Pada kelenjar payudara tikus, ditunjukkan bahwa 21 proses sel yang terhenti terkait dengan induksi kanker, pertumbuhan *in vivo*, dan penciptaan lesi pra-neoplastik secara *in vitro*. Resveratrol telah ditunjukkan dalam beberapa penelitian untuk menghambat pertumbuhan cell lines tumor di payudara, mulut, hati, prostat, dan usus besar. Kapasitas resveratrol untuk menghambat produksi sitokin (IFN, IL-2, TNF, dan IL-12) dan untuk mengaktifkan faktor transkripsi NF- $\kappa$ B telah terhubung dengan fungsi ini. Selain itu, zat ini menghambat pelepasan interleukin 1 (IL-1), IL-6, dan IL-10 pada manusia yang memiliki aktivitas promotor tumor. Ada banyak uji klinis yang tersedia untuk memeriksa potensi resveratrol pada penyakit kanker.

Banyak manfaat kesehatan ditunjukkan oleh tanaman teh *Camellia sinensis*, dan penyelidikan epidemiologi mengungkapkan hubungan antara konsumsi teh hijau dan kemoproteksi tumor. Dalam teh hijau, epigallocatechin-3-gallate (EGCG) adalah komponen aktif utama. Aktivasi apoptosis, inisiasi blok pertumbuhan seluler, perubahan protein pengatur kehidupan seluler, induksi caspase pembunuh, dan penghambatan jalur NF- $\kappa$ B adalah beberapa mekanisme antikanker yang telah didokumentasikan. Pada keganasan tikus, EGCG menghambat jalur molekuler yang terkait dengan pertumbuhan tumor dan regulasi sistem kekebalan tubuh. EGCG meningkatkan kemampuan sistem kekebalan tubuh untuk melawan kanker (Farhan, 2022).

## **KESIMPULAN**

Salah satu gangguan medis yang paling sulit, yaitu kanker, membutuhkan perbaikan konstan dalam strategi pengobatan. Banyak bahan alami telah menjalani pengujian antikanker, dan beberapa zat ini telah membuat kemajuan yang signifikan dalam studi klinis. Untuk mengatasi kanker, molekul alami masih menyediakan senyawa baru dengan berbagai metode kerja.

Namun, terapi imunoterapi menjadi semakin umum karena efek samping yang parah dari kemoterapi kanker konvensional. Imunoterapi bertujuan untuk memerangi kanker dengan meningkatkan sistem kekebalan tubuh, yang merupakan mekanisme pertahanan alami tubuh kita. Untuk memberantas apa pun yang mereka identifikasi sebagai non-diri, seperti infeksi atau sel yang diubah, sel-sel sistem kekebalan biasanya mengaktifkan diri melawannya. Sayangnya, sel-sel tumor menggunakan berbagai strategi untuk menyalahi regulasi ini, berkembang biak, dan menyebar ke seluruh tubuh. Untuk menghentikan

sistem kekebalan tubuh agar tidak tertipu, imunoterapi kanker telah terbukti menghentikan proses penyamaran diri sel tumor ini. Pemeriksaan kekebalan sebagai molekul yang terlibat dalam penghindaran kekebalan tumor telah diidentifikasi sebagai terobosan utama dalam pengembangan imunoterapi kanker.

Karena limfosit T, neutrofil, sel dendritik, NK, dan makrofag menyusup ke lingkungan mikro kanker dan menghasilkan sel efektor yang membantu pemberantasan kanker, senyawa imunomodulator dan molekul antitumor alami telah mengumpulkan banyak perhatian karena potensinya untuk mendorong aktivasi dan perekrutan sel kekebalan tubuh. Selain itu, senyawa alami yang memiliki sifat anti-inflamasi dan antioksidan digunakan untuk meningkatkan kekebalan dan menghentikan perkembangan tumor.

- Abotaleb, M., Liskova, A., Kubatka, P., & Büsselberg, D. (2020). Therapeutic potential of plant phenolic acids in the treatment of cancer. In *Biomolecules* (Vol. 10, Issue 2). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/biom10020221>
- Ali, M., Wani, S. U. D., Salahuddin, M., Manjula, S. N., K. M., Dey, T., Zargar, M. I., & Singh, J. (2023). Recent advance of herbal medicines in cancer- a molecular approach. In *Heliyon* (Vol. 9, Issue 2). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e13684>
- Bhaisare, S., Pathak, S., & Ajankar, V. V. (2023). Physiological Activities of the King of Bitters (Andrographis paniculata): A Review. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.43515>
- Bracci, L., Schiavoni, G., Sistigu, A., & Belardelli, F. (2014). Immune-based mechanisms of cytotoxic chemotherapy: Implications for the design of novel and rationale-based combined treatments against cancer. In *Cell Death and Differentiation* (Vol. 21, Issue 1, pp. 15–25). <https://doi.org/10.1038/cdd.2013.67>
- Chanchal, D. K., Singh, K., Bhushan, B., Chaudhary, J. S., Kumar, S., Varma, A. K., Agnihotri, N., & Garg, A. (2023). An updated review of Chinese skullcap (Scutellaria baicalensis): Emphasis on phytochemical constituents and pharmacological attributes. In *Pharmacological Research - Modern Chinese Medicine* (Vol. 9). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.prmcm.2023.100326>
- Dzobo, K. (2022). The Role of Natural Products as Sources of Therapeutic Agents for Innovative Drug Discovery. In *Comprehensive Pharmacology* (Vol. 2, pp. 408–422). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-820472-6.00041-4>
- Farhan, M. (2022). Green Tea Catechins: Nature's Way of Preventing and Treating Cancer. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 23, Issue 18). MDPI. <https://doi.org/10.3390/ijms231810713>
- Grattan, B. J. (2013). Plant sterols as anticancer nutrients: Evidence for their role in breast cancer. In *Nutrients* (Vol. 5, Issue 2, pp. 359–387).

- Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/nu5020359>
- Ma, M. Y., Niu, X. J., Wang, Q., Wang, S. M., Li, X., & Zhang, S. H. (2023). Evidence and possible mechanism of *Scutellaria baicalensis* and its bioactive compounds for hepatocellular carcinoma treatment. *Annals of Medicine*, *55*(2). <https://doi.org/10.1080/07853890.2023.2247004>
- Maoka, T. (2020). Carotenoids as natural functional pigments. In *Journal of Natural Medicines* (Vol. 74, Issue 1). Springer. <https://doi.org/10.1007/s11418-019-01364-x>
- Nam, J. H., Lee, J. H., Choi, S. Y., Jung, N. C., Song, J. Y., Seo, H. G., & Lim, D. S. (2021). Functional ambivalence of dendritic cells: Tolerogenicity and immunogenicity. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 22, Issue 9). MDPI. <https://doi.org/10.3390/ijms22094430>
- Pfannenstiel, L. W., Lam, S. S. K., Emens, L. A., Jaffee, E. M., & Armstrong, T. D. (2010). Paclitaxel enhances early dendritic cell maturation and function through TLR4 signaling in mice. *Cellular Immunology*, *263*(1), 79–87. <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2010.03.001>
- Prananda, A. T., Dalimunthe, A., Harahap, U., Simanjuntak, Y., Peronika, E., Karosekali, N. E., Hasibuan, P. A. Z., Syahputra, R. A., Situmorang, P. C., & Nurkolis, F. (2023). *Phyllanthus emblica*: a comprehensive review of its phytochemical composition and pharmacological properties. In *Frontiers in Pharmacology* (Vol. 14). Frontiers Media SA. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1288618>
- Su, C., Wang, H., Liu, Y., Guo, Q., Zhang, L., Li, J., Zhou, W., Yan, Y., Zhou, X., & Zhang, J. (2020). Adverse Effects of Anti-PD-1/PD-L1 Therapy in Non-small Cell Lung Cancer. In *Frontiers in Oncology* (Vol. 10). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.554313>
- Thun, M. J., DeLancey, J. O., Center, M. M., Jemal, A., & Ward, E. M. (2009). The global burden of cancer: Priorities for prevention. *Carcinogenesis*, *31*(1), 100–110. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgp263>

- Topalian, S. L., Drake, C. G., & Pardoll, D. M. (2015). Immune checkpoint blockade: A common denominator approach to cancer therapy. In *Cancer Cell* (Vol. 27, Issue 4, pp. 450–461). Cell Press. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2015.03.001>
- Yang, L. Juan, Han, T., Liu, R. nan, Shi, S. ming, Luan, S. yun, & Meng, S. nan. (2024). Plant-derived natural compounds: A new frontier in inducing immunogenic cell death for cancer treatment. In *Biomedicine and Pharmacotherapy* (Vol. 177). Elsevier Masson s.r.l. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.117099>
- Yaqub, S., Farooq, U., Shafi, A., Akram, K., Murtaza, M. A., Kausar, T., & Siddique, F. (2016). Chemistry and Functionality of Bioactive Compounds Present in Persimmon. In *Journal of Chemistry* (Vol. 2016). Hindawi Limited. <https://doi.org/10.1155/2016/3424025>
- Yeh, W. L., Huang, B. R., Chen, G. W., Charoensaensuk, V., Tsai, C. F., Yang, L. Y., Lu, D. Y., Chen, M. K., & Lin, C. (2022). Role of Zerumbone, a Phytochemical Sesquiterpenoid from Zingiber zerumbet Smith, in Maintaining Macrophage Polarization and Redox Homeostasis. *Nutrients*, *14*(24). <https://doi.org/10.3390/nu14245402>
- Yodkeeree, S., Sung, B., Limtrakul, P., & Aggarwal, B. B. (2009). Zerumbone enhances TRAIL-induced apoptosis through the induction of death receptors in human colon cancer cells: Evidence for an essential role of reactive oxygen species. *Cancer Research*, *69*(16), 6581–6589. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-09-1161>
- Yuandani, Jantan, I., Haque, M. A., Rohani, A. S., Nugraha, S. E., Salim, E., Septama, A. W., Juwita, N. A., Khairunnisa, N. A., Nasution, H. R., Utami, D. S., & Ibrahim, S. (2023). Immunomodulatory effects and mechanisms of the extracts and secondary compounds of Zingiber and Alpinia species: a review. In *Frontiers in Pharmacology* (Vol. 14). Frontiers Media SA. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1222195>



**dr.Rauza Sukma Rita, Ph.D**, merupakan dosen tetap Departemen Biokimia, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Padang, Sumatera Barat. Penulis merupakan anak dari pasangan Asrizal Jarat (ayah) dan Yurnita, Amd.Keb (Ibu). Setelah tamat Dokter Umum di Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, (2009), penulis melanjutkan S3 bidang Kedokteran di Jichi Medical University, Jepang (2011 sampai 2015). Penulis aktif menulis buku dan artikel di berbagai jurnal nasional dan internasional

