

**ANALISIS KANDUNGAN DAUN TEMBAKAU MURNI
(*NICOTIANA TABACUM* L.) SEBAGAI KANDIDAT TERAPI
ADJUVAN KANKER PARU**

SKRIPSI



Oleh :
NESYA ALYA FAYYAZA
2108260251

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA
MEDAN
2025**

**ANALISIS KANDUNGAN DAUN TEMBAKAU MURNI
(*NICOTIANA TABACUM L.*) SEBAGAI KANDIDAT TERAPI
ADJUVAN KANKER PARU**

**Skripsi Ini Diajukan Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Memperoleh
Kelulusan Sarjana Kedokteran**



Oleh :
NESYA ALYA FAYYAZA
2108260251

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA
MEDAN
2025**

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Saya yang bertandatangan dibawah ini menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri dan semua sumber baik yang dikutip maupun dirujuk telah saya nyatakan dengan benar.

Nama : Nesya Alya Fayyaza
NPM : 2108260251
Judul Skripsi : ANALISIS KANDUNGAN DAUN TEMBAKAU
MURNI (*NICOTIANA TABACUM* L.) SEBAGAI
KANDIDAT TERAPI ADJUVAN KANKER PARU

Demikianlah pernyataan ini saya perbuat, untuk dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

Medan, 05 Februari 2025



The image shows a yellow postage stamp with a value of 1000 Rupiah. It features the Garuda emblem of Indonesia. A handwritten signature in blue ink is written over the stamp. The text 'METERAI TEMPAT' and the number '3DE20AMX184165130' are visible on the stamp.

(Nesya Alya Fayyaza)



MAJELIS PENDIDIKAN TINGGI, PENELITIAN & PENGEMBANGAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA
FAKULTAS KEDOKTERAN
Jalan Gedung Arca No. 53 Medan 20217 Telp. (061) 7350163 – 7333162 Ext.
20 Fax. (061) 7363488
Website : fk@umsu.ac.id



HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh

Nama : Nesya Alya Fayyaza
NPM : 2108260251
Judul : **Analisis Kandungan Daun Tembakau Murni (Nicotiana Tabacum L.)
Sebagai Kandidat Terapi Adjuvan Kanker Paru**

Telah berhasil dipertahankan di hadapan Dewan Penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar Sarjana kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

DEWAN PENGUJI

Pembimbing,

(Assoc. Prof. Dr. dr. Humairah Medina Liza Lubis, M. Ked (PA)., Sp. PA)

Mengetahui,



Dekan FK UMSU

(dr. Siti Maslinda Siregar, Sp.THT-KL., Subsp. Rino(K))
NIDN: 0106098201

Ketua Program Studi
Pendidikan Dokter
FK UMSU

(dr. Desi Isnayanti, M.Pd.Ked)
NIDN: 0112098605

Ditetapkan di : Medan,
Tanggal : 23 Januari 2025

KATA PENGANTAR

Alhamdulillah, senantiasa kita ucapkan puji syukur kehadirat Allah SWT yang hingga saat ini masih memberikan kita nikmat iman dan kesehatan, sehingga penulis diberi untuk menyelesaikan makalah tentang "ANALISIS KANDUNGAN DAUN TEMBAKAU MURNI (*NICOTIANA TABACUM* L.) SEBAGAI KANDIDAT TERAPI ADJUVAN KANKER PARU". Karya tulis ilmiah ini ditulis sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran pada Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.

Tak lupa penulis juga mengucapkan terimakasih yang sebanyak-banyaknya kepada setiap pihak yang telah mendukung serta membantu penulis selama proses penyelesaian tugas akhir ini hingga selesainya makalah ini. Ucapan terima kasih penulis sampaikan pada:

- 1) dr. Siti Masliana Siregar, Sp. THT-KL(K), Subsp. Rino (K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran.
- 2) dr. Desi Isnayanti, M.Pd. Ked selaku Ketua Program Studi Pendidikan Dokter.
- 3) Assoc. Prof. Dr. dr. Humairah Medina Liza Lubis, M. Ked (PA)., Sp. PA selaku dosen pembimbing saya yang telah menyediakan waktu dan pikiran dalam membimbing dan mengarahkan saya dalam proses penelitian ini melalui PIMNAS yang telah kami laksanakan selama 3 tahun berturut turut dan penyusunan karya tulis ilmiah ini.
- 4) Seluruh staf pengajar di Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara yang telah membagi ilmunya kepada penulis, semoga ilmu yang diberikan menjadi ilmu yang bermanfaat hingga akhir hayat kelak.
- 5) Ibunda dr. Nelli Murlina, MKT. Sp.KKLP dan Ayahanda Faisal Arbi, S.H., M.H. tercinta yang telah memberikan kasih sayang yang tak henti-hentinya dengan penuh cinta dan selalu memotivasi serta doa selama penulis kuliah sampai menyusun karya tulis ilmiah ini hingga penulis mampu menyelesaikan studinya sampai sarjana.

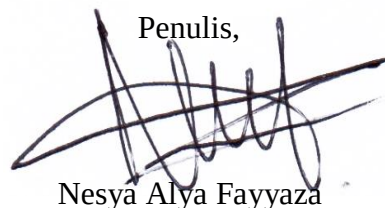
- 6) Abang, kakak dan adik saya, Reyvanza Adliva Ananda, Reysha Amanda Putri dan Rhafli Al-Ghaisan Lubis, yang selalu memberi dukungan untuk saya.
- 7) Teman satu kelompok saya pada saat saya melakukan penelitian ini Amanda Nabila Putri, Putri Nadhirah Suwana, Sarah Dina Tanjung dan Popy Cindisya Suwandari yang telah bekerjasama dalam menyelesaikan penelitian dalam program PIMNAS 36 & PIMNAS 37.
- 8) Sahabat saya Khairunnisa dan Nur Cantika Syafira yang telah memberi saya dukungan selama penelitian ini.
- 9) Patrialis Bayu Permana yang selalu memberikan dukungan saat saya melakukan penelitian, menghibur, dan memberikan semangat kepada saya. Terimakasih telah selalu ada disisi penulis selama dua tahun lebih.
- 10) Saya juga berterimakasih kepada diri saya sendiri yang sudah mampu bertahan sampai di titik ini.
- 11) Semua pihak yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu yang telah banyak membantu memberikan pemikiran demi kelancaran dan keberhasilan penyusunan karya tulis ilmiah ini.

Saya menyadari bahwa penulisan skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan, untuk itu kritik dan saran demi kesempurnaan tulisan ini sangat saya harapkan.

Akhir kata, saya berharap Allah SWT berkenan membalas segala kebaikan semua pihak yang telah membantu. Semoga skripsi ini membawa manfaat bagi pengembangan ilmu.

Medan, 05 Februari 2025

Penulis,



Nesya Alya Fayyaza

**PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI SKRIPSI UNTUK
KEPENTINGAN AKADEMIS**

Sebagai sivitas akademika Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara, Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Nesya Alya Fayyaza

NPM : 2108260251

Fakultas : Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

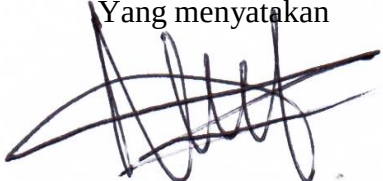
Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara Hak Bebas Royalti Noneksklusif atas karya tulis ilmiah saya yang berjudul :

“ANALISIS KANDUNGAN DAUN TEMBAKAU MURNI (*NICOTIANA TABACUM* L.) SEBAGAI KANDIDAT TERAPI ADJUVAN KANKER PARU” beserta perangkat yang ada (jika diperlukan).

Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara berhak menyimpan, mengalih media atau formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (database), merawat, dan mempublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta. Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Medan

Pada tanggal : 05 Februari 2025

Yang menyatakan

(Nesya Alya Fayyaza)

ABSTRAK

Pendahuluan: Kanker paru merupakan neoplasma ganas yang berasal dari saluran udara atau bronkus, baik dari paru sendiri (primer) dan metastasis tumor ke paru. Kanker paru disebabkan oleh karena tidak terkendalinya pertumbuhan sel dalam jaringan paru, terutama pada sel-sel yang melapisi saluran pernapasan. Paparan kumulatif terhadap tar yang dikandung oleh rokok tembakau menjadi komponen utama penyebab kanker paru. Daun tembakau memiliki komponen bioaktif, *Cembranoid-type diterpene* adalah salah satunya. *CBD* dari tanaman tembakau juga telah dibuktikan keefektifannya sebagai agen antikanker dengan cara menginduksi apoptosis sel kanker. **Tujuan:** Menemukan teori awal senyawa *CBD* dari daun tembakau murni sebagai kandidat terapi alami pengobatan kanker paru. **Metode:** Riset ini merupakan riset eksperimental yang bertujuan untuk menentukan interaksi dan efektivitas antara senyawa *cembranoid-type diterpene* yang terdapat pada daun tembakau murni yang dilakukan di laboratorium dengan alat *Spektroskopi Fourier Transform InfraRed (FTIR)* dan *Gas Chromatography and Mass Spectroscopy (GC-MS)*. **Hasil:** Hasil analisis *FTIR* menunjukkan adanya serapan yang khas di daerah bilangan gelombang 2962,87 cm⁻¹, 2925,65 cm⁻¹ dan 2853,01 cm⁻¹. Hasil analisis *GC-MS* Senyawa aktif *cembranoid-type diterpene* didapatkan dalam bentuk thunbergol. Cembratrienol disebut juga dengan thunbergol atau isocembrol. **Kesimpulan:** Dari uji *FTIR* dan *GC-MS* ekstrak daun tembakau murni mengandung senyawa *cembranoid-type diterpene* yang berpotensi untuk mrnjadi terapi kanker paru.

Kata kunci: *CBD*, *cembranoid-type diterpene*, kanker paru

ABSTRACT

Introduction: Lung cancer is a malignant neoplasm originating from the respiratory tract or the bronchus, both from the lung alone (primary) and tumor metastasizing to the lung. Lung cancer is caused by uncontrolled cell growth in lung tissue, especially in cells lining the respiratory tract. A cumulative exposure to tar contained by tobacco cigarettes is the main component that causes lung cancer. Tobacco leaves have a variety of bioactive components, Cembranoid-type diterpene is one of them. CBD from tobacco plants has also been shown to be effective as an anticancer agent by inducing apoptosis of cancer cells. **Objective:** To investigate the preliminary theory of CBD compounds from pure tobacco leaves as a candidate natural therapy for the treatment of lung cancer. **Methods:** This research is an experimental research that aims to determine the interaction and effectiveness between cembranoid-type diterpene compounds found in pure tobacco leaves conducted in the laboratory with Fourier Transform InfraRed Spectroscopy (FTIR) and Gas Chromatography and Mass Spectroscopy (GC-MS) tools. **Results:** The results of FTIR analysis showed typical absorption in the wave number regions of 2962.87 cm⁻¹, 2925.65 cm⁻¹ and 2853.01 cm⁻¹. GC-MS analysis results showed that the active compound cembranoid-type diterpene was found in the form of thunbergol. Cembratrienol is also known as thunbergol or isocembrol. **Conclusion:** From FTIR and GC-MS analysis, pure tobacco leaf extract contains cembranoid-type diterpene compounds that have the potential to be a therapy for lung cancer.

Keywords: CBD, cembranoid-type diterpene, lung cancer

DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL	i
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS.....	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
KATA PENGANTAR.....	iv
PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI SKRIPSI UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS	vi
ABSTRAK	vii
BASTRACK	viii
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR TABEL.....	xi
DAFTAR GAMBAR.....	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah.....	3
1.3 Tujuan Riset	3
1.3.1 Tujuan Umum.....	3
1.3.2 Tujuan Khusus	3
1.4 Manfaat Penelitian	4
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1. Tembakau Murni (<i>Nicotiana tabacum</i> L.)	5
2.2. Kanker Paru	5
2.3. Mutasi Gen pada Kanker Paru	7
2.3.1 Mutasi Gen V-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog (KRAS).....	7
2.3.2 Mutasi Gen Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR).....	7
2.3.3 Mutasi Gen Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK).....	7

2.4.Kinerja Cembranoid-type Diterpene dalam Menghambat Mutasi Gen Pada Kanker	8
2.5.Kerangka Teori	9
2.6.Kerangka Konsep.....	10
2.7.Hipotesis	10
 BAB 3. METODE PENELITIAN.....	11
3.1. Definisi Operasional	11
3.2. Jenis Penelitian.....	11
3.3. Waktu dan Tanggal Penelitian	12
3.4. Sampel Penelitian.....	12
3.5. Alat dan Bahan.....	12
3.5.1 Alat	12
3.5.2 Bahan	12
3.6. Cara Kerja	12
3.6.1. Preparasi Sampel,Ekstraksi dan Maserasi	12
3.6.2. Analisis <i>Spektroskopi Fourier Transform Infrared (FTIR)</i>	13
3.6.3. Analisis <i>Gas Chromatography and Mass Spectroscopy (GC-MS)</i>	13
 BAB 4. HASIL PEMBAHASAN.....	14
4.1. Hasil Penelitian	14
4.1.1. Hasil Uji Daun Tembakau.....	14
4.1.2. Hasil Analisis <i>Spektroskopi Fourier Transform Infrared (FTIR)</i>	14
4.1.3. Hasil Analisis <i>Gas Chromatography and Mass Spectroscopy (GC-MS)</i> ...	15
4.1.4. Pembahasan Hasil	16
 BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN.....	20
5.1. Kesimpulan	20
5.2. Saran	20
DAFTAR PUSTAKA	21
LAMPIRAN.....	25

DAFTAR TABEL

Tabel 4.1. Hasil parameter simplisia dan organoleptik ekstrak	14
Tabel 4.2. Hasil Rendemen Ekstrak.....	14

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Anatomi Paru	6
Gambar 2.2. Kerangka Teori	9
Gambar 2.3. Kerangka Konsep.....	10

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Spektrum Gugus Fungsi Ekstrak Daun Tembakau.....	24
Lampiran 2. <i>Cembranoid-type diterpene (Thunbergol)</i> pada GC-MS.....	25
Lampiran 3. Identifikasi komponen kualitatif daun tembakau	26
Lampiran 4. Surat identifikasi tanaman di Laboratorium Herbarium Medanese (MEDA) Universitas Sumatera Utara.....	28
Lampiran 5. Surat izin penelitian dari Komisi Etik FK Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.....	29
Lampiran 6. Daftar Riwayat Hidup.....	30

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker paru merupakan jenis kanker yang paling umum di dunia dan menjadi penyebab utama kematian di seluruh dunia. *Global Burden of Cancer (GLOBOCAN)* pada tahun 2018 memperkirakan ditemukan sekitar 2,09 juta kasus baru dan 1,76 juta kematian akibat kanker paru.¹ Selain itu, Globocan pada tahun 2020 juga menyatakan jumlah kasus baru kanker paru di Indonesia menempati urutan ketiga sebesar 8,8%, setelah kanker payudara yang berjumlah 16,6% dan kanker serviks yang berjumlah 9,2%. Kanker paru adalah jenis kanker yang paling umum pada laki-laki yang mencapai angka 14,1%.

Penyebab kanker paru yang paling utama adalah akibat pertumbuhan sel yang tidak terkendali dalam jaringan paru, terutama pada sel-sel epitel yang melapisi saluran pernapasan. Paparan terhadap jumlah tar yang banyak terkandung oleh rokok tembakau menjadi hal umum yang menyebabkan kanker paru. *The International Agency for Research on Cancer* mengidentifikasi setidaknya 50 karsinogen dan lebih dari 4000 konstituen dalam asap tembakau.² Faktor risiko lain yang terlibat pada *pathogenesis* kanker paru adalah faktor genetik.³

Efek paparan tembakau pada gambaran sel epitel saluran pernapasan normal terbukti bahwa merokok dengan tembakau dapat mengakibatkan alterasi molekuler yang leluasa pada saluran pernapasan yang memperlihatkan area yang berkaitan dengan perkembangan sel sel ganas di jaringan paru. Berbagai penelitian telah dilakukan mengenai perubahan molekuler yang disebabkan oleh merokok, alterasi molekuler seperti mutasi gen, variasi *copy number* dan metilasi dari *Deoxyribonucleic Acid (DNA)* pada sel-sel epitel saluran napas.⁴

Gen *V-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog (KRAS)*, *Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)*, *anaplastic lymphoma kinase (ALK)*, *phosphoinositide-3-kinase, catalytic, alpha polypeptide (PIK3CA)*, *v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1 (BRAF)*, dan *human epidermal* merupakan mutasi genetik yang paling sering dijumpai pada kanker paru. Produk gen

menyimpang terlibat dalam jalur *signalling* yang berkaitan dengan proliferasi, diferensiasi sel, dan apoptosis.⁵

Mutasi yang terutama terjadi pada gen *KRAS*, *EGFR*, dan *ALK* ini menyebabkan kanker menjadi resisten terhadap terapi standar kanker yaitu *tyrosine kinase inhibitors (TKIs)* yang tertarget pada susunan genetik individual manusia, serta resisten terhadap kemoterapi dan radiasi konvensional. Metode tradisional ini tidak terbatas pada sel kanker, dan secara tidak langsung menyerang sel normal selain sel kanker yang sudah ada. Angka prognosis yang buruk dan tingkat kematian pasien kanker paru meningkat sebagai akibat dari resistensi dan pengobatan yang tidak efektif.⁶ Ini membuktikan bahwa keanekaragaman hayati Indonesia dapat digunakan sebagai terapi adjuvan dari bahan alami tertarget pada sel kanker, efektif dan tidak menimbulkan efek samping. Akibatnya, perlu untuk mengungkap keanekaragaman hayati Indonesia yang berpotensi sebagai terapi penunjang atau adjuvan kanker berbahan alami yang tidak minim terhadap efek samping dan langsung tertuju pada sel kanker.

Daun tembakau murni atau *Nicotiana tabacum* L merupakan bahan alam yang digunakan pada penelitian ini. Daun tembakau murni (*Nicotiana tabacum* L) merupakan tanaman musiman yang tergolong dalam tanaman perkebunan. Tanaman yang seringkali dihubungkan dengan penyebab kanker paru ini diangkat sebagai inovasi penelitian yang diharap akan memberikan temuan terbaru dan menjadi bahan diskusi keilmuan yang atraktif.

Daun tembakau murni mengandung beragam komponen kimia, yang sebagian besar memiliki sifat bioaktif. *Cembranoid* merupakan senyawa *diterpen* makrosiklik yang secara dominan ditemukan pada tanaman dari genus *Nicotiana* dan *Pinus*, serta pada organisme laut. Daun tembakau murni diketahui memiliki kandungan tertinggi *cembranoid-type diterpene (CBD)*. Beberapa penelitian melaporkan bahwa bioaktivitas *CBD* yang terdapat pada daun tembakau murni menunjukkan aktivitas antijamur, antibakteri, antivirus, antiparasit, serta efek neuroprotektif.⁷

Senyawa aktif *CBD* dari tanaman daun tembakau murni juga telah dibuktikan kegunaannya sebagai agen antikanker dengan cara terinduksinya

sinyal apoptosis sel kanker. Melalui beberapa riset mengenai *CBD* dari daun tembakau murni, terbukti dapat merendahkan viabilitas sel pada *Hepatocellular Carcinoma*, proliferasi sel menjadi terhambat, berubahnya permeabilitas membran plasma, morfologi apoptosis terbentuk, berhentinya fase S pada siklus sel, dan terinduksinya sinyal apoptosis melalui jalur *p53-PUMA*, *PI3K-Akt*, dan *IL-1-NF- κ B-IAP*,⁸ namun belum ditemukan referensi yang mendukung mengenai terapi adjuvan kanker paru sendiri terutama dalam kaitannya dengan mutasi gen *KRAS*, *EGFR* dan *ALK*.

Berdasarkan penelitian ini, dapat dimanfaatkan sumber daya tembakau yang melimpah, mengeksplorasi potensi bahan aktif dari daun tembakau murni (*Nicotiana tabacum* L.) seperti golongan *cembranoid* sebagai antikanker melalui protein target *KRAS*, *EGFR* dan *ALK* dan memahami bagaimana *mechanism of action* antikanker sehingga dapat diterapkan dalam terapi klinis di masa mendatang.

1.2. Rumusan Masalah

Rumusan masalah dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Apakah senyawa *cembranoid* terdapat pada daun tembakau murni?
2. Bagaimana mekanisme pathogenesis Kanker Paru?
3. Apakah *cembranoid-type diterpene* dari daun tembakau murni dapat dipakai sebagai pengobatan kanker paru?

1.3 Tujuan Riset

1.3.1 Tujuan Umum

Menemukan teori awal senyawa *cembranoid-type diterpene* daun tembakau murni sebagai kandidat terapi alami pengobatan kanker paru.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Menganalisis karakterisasi senyawa *cembranoid-type diterpene* dari daun tembakau murni.
2. Mempelajari mekanisme pathogenesis kanker paru.
3. Menganalisis *cembranoid-type diterpene* dari daun tembakau murni sebagai pengobatan kanker paru.

1.4. Manfaat Penelitian

Manfaat penelitian adalah terungkapnya senyawa golongan *CBD* dari daun tembakau murni serta peranannya sebagai antikanker paru tertarget protein *KRAS*, *EGFR* dan *ALK*. Berdasarkan temuan ini akan terdapat pijakan penelitian selanjutnya yang mengarah kepada penemuan antikanker bersumber berbahan dasar tembakau murni.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tembakau Murni (*Nicotiana tabacum* L.)

Daun tembakau murni merupakan tumbuhan asli dari Amerika Selatan dan Utara, yang merupakan tumbuhan yang berasal dari Amerika Selatan dan Utara yang sering digunakan sebagai bahan pembuat rokok serta salah satu aset perkebunan Indonesia yang memiliki nilai ekonomi tinggi.

Taksonomi *Nicotiana tabacum* L adalah sebagai berikut:

Kingdom: Plantae

Divisio: Spermatophyta

Sub divisio: Angiospermae

Classis: Dicotyledoneae

Ordo: Solanales

Familia: Solanaceae

Genus: *Nicotiana*

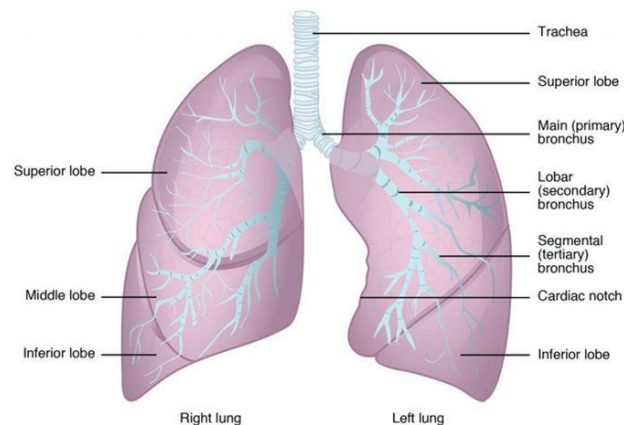
Species: *Nicotiana tabacum* L.

Daun tembakau murni (*Nicotiana tabacum* L.) memiliki senyawa kimiawi yang bermacam-macam, dan banyak diantaranya bersifat bioaktif.^{9,10} Salah satunya adalah *cembranoid-type diterpene*, dan diketahui bahwa tanaman daun tembakau murni (*Nicotiana tabacum* L.) mengandung kandungan *cembranoid-type diterpene* tertinggi. Setidaknya ada 89 komponen *cembranoid* yang terdapat dalam daun tembakau murni, yang meliputi *cembranoid*, *nor-cembranoid*, *seco-cembranoid*, dan *cyclised cembranoid*. Ikatan rangkap karbon-karbon dan gugus seperti isopropil, metil, hidroksil, hidroksiperoksil, metoksi, epoksi, dan keton adalah beberapa contoh gugus fungsi yang terdapat di tanaman ini.¹⁰

2.2. Kanker Paru

Kanker paru adalah suatu keganasan sel yang berasal dari saluran pernapasan, baik dari jaringan paru itu sendiri yang disebut primer, dan tumor dari jaringan lain yang bermetastasis ke paru.² Paparan asap rokok atau penggunaan rokok elektronik dan produk tembakau tertentu seperti pipa,

cannabis, cerutu, paparan radon, *hookah*, lingkungan, *Human Immunodeficiency Virus (HIV)*, riwayat penyakit non infeksi dan atau infeksi yang melibatkan saluran udara, gaya hidup serta pewarisan genetika merupakan beberapa faktor risiko terjadinya kanker paru, dan hal ini wajib dihindarkan dan diberi perhatian lebih.³



Gambar 2.1. Anatomi Paru

Menurut *American Cancer Society (ACS)*, kanker paru pada tahun 2020 akan menyebabkan 135.720 kematian di Amerika Serikat. Mayoritas pasien sulit untuk mendapatkan diagnosis yang sesuai sampai gejala khas muncul, dan mayoritas pasien juga terdiagnosis pada stadium lanjut (III atau IV), dengan tingkat kelangsungan hidup 5 tahun masing-masing di angka 16% dan 4%.¹¹

Kanker paru dapat dibagi menjadi dua secara histologis, yaitu *Small Cell Lung Cancer (SCLC)* dan *Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC)*. *Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC)* meliputi 80% dari keseluruhan kasus kanker paru dan dibagi lagi menjadi adenokarsinoma, karsinoma sel skuamosa, dan karsinoma sel besar. Perkembangan kanker paru sangat kompleks, sebagai hasil dari interaksi genetik dan lingkungan. Faktor risiko termasuk konsumsi tembakau terutama dalam bentuk merokok, paparan radiasi, dan racun lingkungan, misalnya, radon, asbes, arsenik, kromium, dan nikel, dan lainnya.¹²

2.3. Mutasi Gen pada Kanker Paru

Perubahan yang terjadi pada materi genetik sel, seperti perubahan susunan gen (DNA) atau perubahan struktur dan jumlah kromosom, yang menghasilkan perubahan sifat yang diperlukan dikenal sebagai mutasi gen.^{5,13}

2.3.1 Mutasi gen V-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog (KRAS)

Mutasi pada gen *KRAS* cenderung terjadi pada kodon 12 dan 13. Meskipun riwayat penggunaan tembakau sering dikaitkan dengan mutasi ini, frekuensi mutasi *KRAS* menunjukkan variasi signifikan di antara kelompok etnis yang berbeda, dengan prevalensi yang lebih rendah pada populasi Asia dan lebih tinggi pada populasi Afrika-Amerika. Studi terbaru menunjukkan bahwa mutasi *KRAS* juga terdeteksi pada pasien kanker paru *Non Small Cell Lung Cancer* yang tidak merokok, dengan tingkat kejadian mencapai 15%. Mutasi *KRAS* dapat berfungsi sebagai biomarker prediktif dan prognostik pada *Non Small Cell Lung Cancer*, seringkali berhubungan dengan tingginya insiden mutasi *EGFR*, yang menandakan prognosis yang kurang baik.¹³

2.3.2 Mutasi gen *Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)*

Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR), sebuah reseptor pada permukaan sel, memiliki peran penting dalam regulasi pertumbuhan dan apoptosis sel. Mutasi pada gen *EGFR* dapat mengakibatkan aktivitas sel yang berlebihan, yang berpotensi menyebabkan pembentukan tumor. Secara teoritis, pasien adenokarsinoma dari etnis Asia sering menunjukkan mutasi pada gen *EGFR*. Mutasi yang paling umum terjadi pada ekson 19 dan 21 gen *EGFR*, dengan sekitar 85% dari mutasi *EGFR* berupa delesi pada ekson 19 atau mutasi L858R pada ekson 21. Respons terhadap *EGFR tyrosine kinase inhibitor* dapat bervariasi tergantung pada jenis mutasi ini.^{5,13}

2.3.3 Mutasi gen *Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)*

Mutasi pada gen *ALK* sangat berperan penting dalam patogenesis kanker paru, yakni melalui peningkatan pertumbuhan dan proliferasi sel, serta

menghambat apoptosis pada tahap awal. *Rearrangement ALK* sangat berhubungan dengan histologi adenokarsinoma paru, terutama dengan pola pertumbuhan asinar dan solid, atau dengan gambaran seluler *signet ring cell carcinoma*. Fusi *ALK* umumnya ditemukan pada limfoma sel besar anaplastik dan tumor miofibroblastik inflamasi, namun fusi *EML4-ALK* secara spesifik hampir eksklusif terjadi pada kanker paru.¹³

2.4 Kinerja *Cembranoid-type Diterpene* dalam Menghambat Mutasi Gen pada Kanker

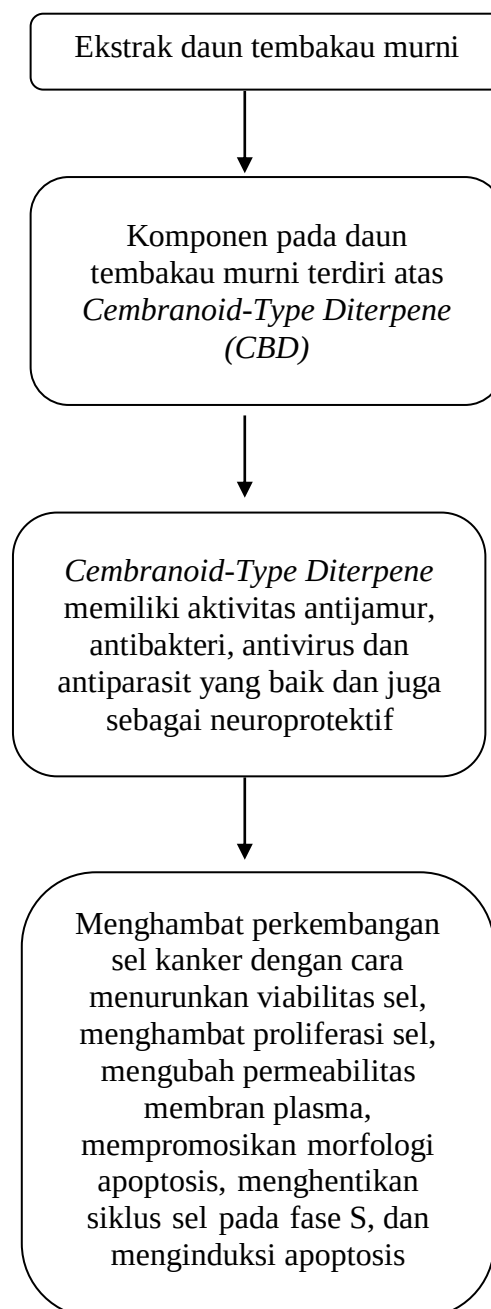
Semisintesis pada *cembranoid-type diterpene* dalam daun tembakau murni dapat menghasilkan senyawa *cembranoid* dan menunjukkan aktivitas sitotoksik yang cukup signifikan. Semisintesis sendiri merupakan sebuah proses sintesis kimia yang memanfaatkan produk alami yang berasal dari hewan, tumbuhan, atau mikroorganisme sebagai bahan awal. Bahan awal yang dipilih biasanya memiliki kerangka dasar, gugus fungsi ganda, atau konfigurasi yang diinginkan yang terdapat dalam produk akhir.¹⁴

Peneliti telah menemukan bahwa senyawa analog karbamat *CBTdiol* menunjukkan aktivitas anti-invasif terhadap sel kanker prostat *PC3M* pada konsentrasi 1050 nM. Melalui esterifikasi, oksidasi, dan halogenasi *CBTdiol*, telah disintesis serangkaian senyawa yang berpotensi memiliki aktivitas antiproliferasi signifikan terhadap sel epitel payudara ganas tingkat lanjut. Pemanfaatan *Alpha CBTdiol* dalam sintesis analog karbamat dapat menghasilkan senyawa dengan aktivitas sitotoksik yang kuat terhadap sel kanker payudara *MDAMB 231*. Dengan demikian, analog *CBTdiol* karbamat berpotensi menjadi inhibitor *cMet* baru untuk mengendalikan keganasan payudara yang bersifat dependen pada *cMet*.¹⁵

Ikatan rangkap $C=C$ merupakan fitur struktural yang signifikan dan berkontribusi pada aktivitas anti-migrasi yang kuat terhadap metastasis pada lini sel kanker prostat *PC3* dan *PC3MCT+*. Konsekuensinya, reaksi semisintetik *cembranoid-type diterpene* dari daun tembakau murni menghasilkan beragam senyawa *cembranoid* dengan aktivitas sitotoksik yang menjanjikan. Studi

semisintetik telah mengindikasikan bahwa gugus hidroksil C6, ikatan rangkap C11=C12, gugus sembranoid, dan ikatan rangkap siklik lain dalam struktur *diterpen* tersebut berperan dalam aktivitas sitotoksik.¹⁰

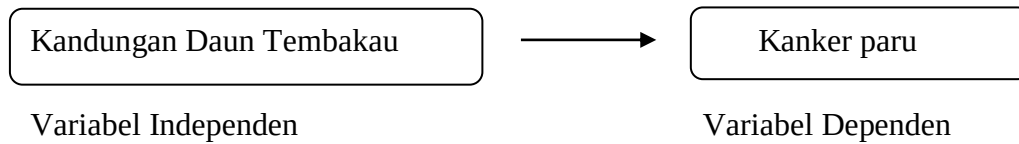
2.5 Kerangka Teori



Gambar 2.2 Kerangka Teori

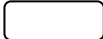
2.6 Kerangka Konsep

Berdasarkan kerangka teori yang ada, kerangka konsep penelitian ini adalah sebagai berikut :



Gambar 2.3 Kerangka Konsep

Keterangan

 : Area yang diteliti

 : Ada hubungan

2.7 Hipotesis

Terdapat kandungan atau senyawa dari daun Tembakau Murni (*Nicotiana tabacum* L.) yang dapat menjadi terapi adjuvant kanker paru.

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Definisi Operasional

Variabel	Definisi	Cara Ukur	Hasil ukur	Skala ukur
Variable independent: Ekstrak daun tembakau murni	Ekstrak daun tembakau murni yang mengandung <i>Cembranoid-Type Diterpene</i>	membuat ekstrak daun tembakau murni	Dua ribu lima ratus gram daun tembakau dibersihkan, dicuci, diiris tipis, dikeringkan dan dihaluskan. Simplisia direndam etanol 96% (1 : 10) selama 3 hari	Nominal
Variable dependen: Kanker paru	keganasan yang terjadi pada jaringan paru	Histopatologi (Biopsi)	Pengambilan sampel jaringan lalu pemeriksaan jaringan sampel di bawah mikroskop	Kualitatif

Ekstrak daun tembakau murni yang mengandung *Cembranoid-Type Diterpene* dibuat dengan Dua ribu lima ratus gram daun tembakau dibersihkan, dicuci, diiris tipis, dikeringkan dan dihaluskan. Simplisia direndam etanol 96% (1 : 10) selama 3 hari dengan skala pengukuran skala nominal.

3.2 Jenis Penelitian

Riset ini merupakan riset eksperimental yang bertujuan untuk menentukan interaksi dan efektivitas antara senyawa *cembranoid-type diterpene* yang terdapat pada daun tembakau murni yang dilakukan di laboratorium dengan alat *Spektroskopi Fourier Transform InfraRed (FTIR)* dan *Gas Chromatography and Mass Spectroscopy (GC-MS)*.

3.3 Waktu dan Tempat penelitian

Riset ini akan dilakukan selama 2 bulan. Identifikasi tanaman dan senyawa *cembranoid-type diterpene* dilakukan di Laboratorium Sistematika Tumbuhan Departemen Biologi FMIPA dan Fakultas Farmasi Universitas Sumatera Utara, Preparasi sampel dan maserasi tanaman dilakukan di Laboratorium Biokimia FK UMSU. Analisis *FTIR* dan *GC-MS* akan dilaksanakan di PT. Global Safety Indonesia. Riset dilakukan dengan protokol kesehatan yang ketat sesuai standar laboratorium.

3.4 Sampel Penelitian

Sampel penelitian ini adalah daun tembakau murni yang siap panen dan akan dilakukan pembuatan ekstrak.

3.5 Alat dan Bahan

3.5.1 Alat

Alat yang digunakan adalah *Fourier Transform InfraRed (FTIR)* dan *Gas Chromatography and Mass Spectroscopy (GC-MS)*, oven, autoclave, hotplate, timbangan, rak, erlenmeyer, magnetic stirrer, pH meter, blade, scalpel, pinset, pipet tetes, spatula, timbangan, gelas ukur, tabung reaksi.

3.5.2 Bahan

Bahan yang digunakan untuk adalah daun tembakau murni, etanol 96%, *neutral buffer formalin* 70%, alkohol, alkohol 90%, alkohol absolut, *toluena*, *xylol*, parafin cair, dan *Hematoxyllin Eosin*, kertas saring whatman no. 40.

3.6 Cara Kerja

3.6.1 Preparasi Sampel, Ekstraksi dan Maserasi

Dilakukan identifikasi tanaman daun tembakau murni di Laboratorium Herbarium Medanese (MEDA) Universitas Sumatera Utara (hasil terlampir pada lampiran 4). Dua ribu lima ratus gram daun tembakau murni dibersihkan, dicuci, diiris secara tipis, setelah dikeringkan lalu dihaluskan. Simplisia direndam dengan etanol 96% dengan skala 1 : 10 selama 3 hari dengan diaduk beberapa kali dalam penyimpanan yang tidak menyerap sinar matahari dari luar. Setelahnya akan disaring dengan *vaccum filtration* dan kertas saring Whatman no. 40, dan diuapkan dengan *rotary evaporator* T=550C, P=80 mBar.

3.6.2 Analisis Spektroskopi Fourier Transform InfraRed (FTIR)

Analisis Spektroskopi inframerah (*IR*) diaplikasikan untuk mengidentifikasi gugus fungsi yang terdapat dalam jaringan tumbuhan yang telah diisolasi. Spektrum yang dihasilkan akan menampilkan puncak-puncak yang merepresentasikan gugus fungsi spesifik, disajikan dalam bentuk grafik yang membandingkan serapan bilangan gelombang terhadap transmitan (%T). Dalam prosedur ini, sampel ekstrak etanol 96% dari daun tembakau murni dengan konsentrasi 5-10% dicampurkan dengan *nujol mull* dan diaduk hingga membentuk pasta homogen. Pasta tersebut kemudian diaplikasikan pada dua plat NaCl dan ditempatkan pada permukaan sel dalam instrumen spektro *FTIR* untuk dianalisis.

3.6.3 Analisis Gas Chromatography and Mass Spectroscopy (GC-MS)

Sampel yang berfasa cair diinjeksikan ke dalam injektor untuk diuapkan. Selanjutnya, sampel yang telah mengalami vaporisasi dialirkan oleh gas pembawa menuju kolom-kolom kromatografi untuk proses separasi. Setelah terpisah, setiap komponen melewati ruang ionisasi dan diekspos ke berkas elektron, yang mengakibatkan terjadinya ionisasi.

BAB IV

HASIL PEMBAHASAN

4.1 Hasil Penelitian

Riset ini telah mendapatkan izin riset dari Komisi Etik FK Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara dengan No. 816/KEPK/FKUMSU/2022 seperti yang tertera pada lampiran 5. Preparasi sampel dan maserasi tanaman daun tembakau murni dilakukan di Laboratorium Biokimia FK UMSU. Sampel yang berbentuk ekstrak etanol 96% dilakukan analisis *FTIR* dan *GC-MS* yang dikirimkan ke Laboratorium Mega Global Safety Indonesia.

4.1.1 Hasil Uji Daun Tembakau

Berikut adalah tabel hasil uji dari daun tembakau.

Tabel 4.1. Hasil parameter simplisia dan organoleptik ekstrak

Hasil Parameter Simplisia	Hasil Organoleptik Ekstrak
Kadar air daun tembakau = 9,2 %	Ekstrak etanol 96% serbuk daun tembakau dengan metode maserasi berbentuk kental, berwarna hijau kehitaman, rasa pahit,berbau khas

Tabel 4.2. Hasil rendemen ekstrak

Metode ekstraksi	Berat serbuk yang Diekstraksi	Total Berat ekstrak hasilekstraksi	Nilai rendemen
Maserasi	298 gram	20,2 gram	6,7

4.1.2. Hasil Analisis *FTIR*

Uji dengan *FTIR* menghasilkan spektrum *IR* seperti yang telah ditampilkan pada lampiran 1. Hasil identifikasi analisis spektrofotometer *IR* terhadap ekstrak daun tembakau menunjukkan adanya serapan dengan karakteristik pada bilangan gelombang 2962,87 cm⁻¹, 2925,65 cm⁻¹, dan 2853,01 cm⁻¹, yang mengindikasikan keberadaan ikatan C–H. Selain itu, serapan pada bilangan gelombang 1556,65 cm⁻¹ menunjukkan adanya gugus C=C aromatik, serapan pada 1403,35 cm⁻¹ mengindikasikan gugus –CH₃, serapan

pada 1344,00 cm⁻¹ menunjukkan gugus amina tersier aromatis, serapan pada 1018,76 cm⁻¹ mengindikasikan amina tersier alifatis, dan serapan pada 3358,35 cm⁻¹ menunjukkan keberadaan gugus O–H.

4.1.3. Hasil Analisis GC-MS

Pada hasil GC-MS, senyawa aktif *cembranoid-type diterpene* ditemukan dalam bentuk *thunbergol*. *Cembratrienol* disebut juga dengan *thunbergol* atau *isocembrol*. Thunbergol; Isocembrol; Q67880110; 4-Isopropyl-1,7,11-trimethyl-2,7,11-cyclotetradecatrien-1-ol; 4-Isopropyl-1,7,11-trimethyl-2,7,11-cyclotetradecatrien-1-ol#;(1R,2E,4S,7E,11E)-4-Isopropyl-1,7,11-trimethylcyclotetradeca-2,7,11-trienol.

Compound CID : 5363523
 MF : C₂₀H₃₄O
 Molecular Weight : 290.5g/mol
 IUPAC Name : (2E,7E,11E)-1,7,11-trimethyl-4-propan-2-ylcyclotetradeca 2,7,11-trien-1-ol
 Isomeric SMILES : C/C/1=C\CCC(/C=C/C(CC/C(=C/CC1)/C)C(C)C)(C)O
 InChIKey : YAPXSYXFLHDPCK-MAUDFNNOSA-N
 InChI : InChI=1S/C20H34O/c1-16(2)19-12-11-18(4)9-6-8-17(3)10-7-14-20(5,21)15-13-19/h9-10,13,15-16,19,21H,6-8,11-12,14H2,1-5H3/b15-13+,17-10+,18-9+ (PubChem)

4.1.5 Pembahasan Hasil

Daun tembakau murni (*Nicotiana tabacum* L.), lebih dikenal dalam dunia produksi rokok, sumber protein nabati seperti pakan hewan, fitoremediasi, yaitu proses pembersihan lingkungan dari polusi serta berfungsi sebagai komoditas ekspor yang dapat meningkatkan devisa negara. Produksi daun tembakau murni di Indonesia pada tahun 2020 tercatat mencapai sekitar 197.250 ton, yang menjadikan Indonesia sebagai negara penghasil tembakau terbesar keenam di dunia, setelah Cina, Brazil, India, Amerika Serikat, dan Malawi. Kontribusi Indonesia terhadap total produksi tembakau dunia adalah sekitar 1,91%.¹⁶

Daun tembakau murni (*Nicotiana tabacum* L.) mengandung banyak komponen bioaktif seperti alkaloid, terutama nikotin yang menjadi alkaloid utama dalam tembakau, yang dikenal karena efek stimulannya pada sistem saraf. Alkaloid lainnya yang terdapat dalam daun tembakau murni termasuk piridin dan indol, yang berkontribusi pada bioaktivitas seperti sifat antijamur dan antimikroba. Selain itu, daun tembakau murni juga mengandung polifenol seperti Asam Klorogenik sebagai antioksidan, dan terpenoid yang termasuk seskuiterpen dan diterpenoid, yang memiliki efek antikanker dan anti-inflamasi.¹⁷

Efek Ekstrak daun tembakau murni dapat membantu pengobatan berbagai penyakit telah banyak diteliti, Hasil parameter simplisia diperoleh kadar air sebesar 9,2%. Hasil organoleptik ekstrak dengan metode maserasi diperoleh berwarna hijau kehitaman, rasa pahit, berbau khas. Nilai rendemen sebesar 6,77% berdasarkan penelitian yang dikaji. Kadar air 9,2% menunjukkan bahwa daun tembakau relatif kering, yang sangat penting untuk mencegah pertumbuhan mikroba dan memastikan stabilitas senyawa bioaktif selama penyimpanan. Serta, kadar air yang lebih rendah meningkatkan efisiensi ekstraksi senyawa aktif selama pemrosesan, menghasilkan ekstrak yang lebih pekat yang mungkin lebih efektif dalam aplikasi terapeutik. Warna hijau tua menandakan konsentrasi tinggi klorofil dan fitokimia lain, yang dikenal dengan sifat antioksidannya. Hal ini dapat berkontribusi pada kemampuan ekstrak untuk memerangi stres oksidatif dalam tubuh. Senyawa pahit biasanya dikaitkan dengan berbagai zat bioaktif, termasuk alkaloid seperti nikotin, yang telah dipelajari untuk efek pengobatannya, seperti

sifat anti-inflamasi, antikanker dan antimikroba. Rendemen sebesar 6,77% menunjukkan bahwa sejumlah besar senyawa bioaktif dapat diekstrak dari daun tembakau murni. Konsentrasi ini relatif sangat penting untuk memastikan bahwa efek terapi cukup kuat untuk menjadi efektif dalam mengobati berbagai penyakit, dalam hal ini, kanker paru.¹⁸

Cembranoid-Type Diterpene umumnya memiliki cincin makrosiklik beranggota 14 yang dikenal sebagai kerangka membran. Struktur ini berasal dari siklisasi geranylgeranyl pirofosfat. Fitur struktur membran dasarnya meliputi Gugus isopropil pada posisi 1, Tiga gugus metil yang terletak di posisi 4, 8, dan 12. Kehadiran berbagai gugus fungsi seperti hidroksil (-OH), karbonil (C=O), lakton, dan gugus furan berkontribusi pada keanekaragaman *cembranoid*.^{19,20}

Cembranoid-Type Diterpene, yang ditemukan dalam berbagai sumber alami seperti pohon pinus, kipas laut, dan daun tembakau murni sendiri, telah terbukti memiliki berbagai sifat melawan penyakit, khususnya dalam penghambat berkembangnya penyakit kronis, termasuk kanker. Meningkatnya angka kejadian kanker secara global dipengaruhi oleh banyak hal termasuk rendahnya aktivitas fisik, terpapar karsinogen berlebih serta makanan tinggi lemak dan rendah protein. *Cembranoid-Type Diterpene* diketahui dapat menghambat pertumbuhan berbagai keganasan seperti hepatocellular carcinoma, kanker kolorektal dan juga kanker darah.^{21,22}

Hasil identifikasi analisis spektrofotometer IR terhadap ekstrak daun tembakau murni menunjukkan adanya serapan dengan karakteristik di daerah bilangan gelombang 2962,87 cm⁻¹, 2925,65 cm⁻¹, dan 2853,01 cm⁻¹, yang mengindikasikan keberadaan ikatan C – H, ini menunjukkan bahwa ekstrak daun tembakau murni mengandung senyawa dengan struktur alkil atau hidrokarbon. Serapan pada gelombang 1556,65 cm⁻¹ menunjukkan adanya gugus C=C aromatik, Ini menandakan bahwa didalam ekstrak daun tembakau murni terdapat senyawa aromatik, yang umumnya memiliki stabilitas yang lebih tinggi dan karakteristik khas dalam spektrum IR. Pada bilangan 1403,35 cm⁻¹ mengindikasikan gugus –CH₃, hal ini mengindikasikan bahwa ekstrak daun tembakau murni memiliki senyawa berkelompok metil, yang dapat berasal dari

alkana atau senyawa lain yang mengandung gugus metil. Pada bilangan gelombang 1344,00 cm⁻¹ menunjukkan adanya gugusamina tersier aromatis, yang menunjukkan adanya amina tersier dalam sistem aromatik. Amina tersier memiliki tiga substituen karbon dan tidak memiliki hidrogen terikat pada nitrogen, sehingga memberikan karakteristik tertentu dalam spektrum IR. pada bilangan gelombang 1018,76 cm⁻¹ menunjukkan adanya amina tersier alifatis, artinya ekstrak daun tembakau murni juga mengandung amina yang tidak terikat dalam sistem aromatik. Terakhir, adanya serapan pada bilangan gelombang 3358,35 menunjukkan adanya gugus O–H yang menandakan adanya gugus hidroksil (-OH), yang bisa berasal dari alkohol atau fenol.²³

Hasil analisis GC-MS didapatkan Senyawa aktif *Cembranoid-Type Diterpene* didapatkan dalam bentuk *thunbergol*. *Cembratrienol* disebut juga dengan *thunbergol* atau *isocembrol* atau; Q67880110; 4-Isopropyl-1,7,11-trimethyl-2,7,11-cyclotetradecatrien-1-ol; 4-Isopropyl-1,7,11-trimethyl-2,7, 11-cyclotetradecatrien-1-ol#;(1R,2E,4S,7E,11E)-4-Isopropyl-1,7,11-trimethylcyclotetradeca-2,7,11-trienol, Penelitian sebelumnya mengungkapkan bahwa *Cembranoid Type-Diterpene* terutama α -2,7,11-cyprotermine-4,6-diol atau α -CBD dapat menghambat proliferasi dan mengurangi viabilitas sel yang dibuktikan dengan uji MTT pada *cell line hepatocellular carcinoma*. α -CBD juga terbukti dapat mempengaruhi permeabilitas membran sel dan memicu jalur apoptosis. Analisis transkriptom sel HepG2 pada HCC yang mendapatkan perlakuan dengan α -CBD menunjukkan perubahan signifikan dalam ekspresi genetik. Khususnya, jalur yang terlibat dalam apoptosis seperti p53-PUMA, jalur PI3K-Akt, dan jalur inflamasi seperti IL-1-NF- κ B. Ini menunjukkan bahwa CBDs dapat memodulasi jalur pensinyalan yang mengatur proliferasi dan pertahanan hidup sel. Penelitian lainnya pada kanker kolorektal menemukan bahwa dengan menghambat sitokin dan enzim pro-inflamasi seperti COX-2 dan iNOS, *cembranoid-type diterpene* menghasilkan lingkungan sel yang tidak menguntungkan untuk pertumbuhan dan proliferasi kanker. *Cembranoid-type diterpene* juga telah terbukti dapat memengaruhi transisi siklus sel pada fase G1/S, secara efektif menghentikan pertumbuhan sel kanker dan menginduksi stres oksidatif dengan menghasilkan

spesies oksigen reaktif (ROS) yang menyebabkan kerusakan dan apoptosis pada sel kanker kolorektal Caco-2 sehingga menghasilkan nilai IC50 lebih besar dari 100 μM .^{24,25}

Penelitian lainnya pada sel leukemia menunjukkan *cembranoid-type diterpene* telah terbukti menghambat jalur pensinyalan lain yaitu MAPK, yang sering kali hiperaktivasi pada leukemia. Penghambatan ini dapat menyebabkan berkurangnya proliferasi sel dan peningkatan apoptosis sel. Aktivasi komponen ERK (*extracellular signal-regulated kinase*) dari jalur MAPK dapat menyebabkan kelangsungan hidup sel kanker, namun perlakuan dengan *cembranoid-type diterpene* dapat mengubah keseimbangan ini dengan mendorong sinyal pro-apoptosis sambil menghambat sinyal kelangsungan hidup. Dengan memodulasi jalur MAPK, *cembranoid-type diterpene* dapat menginduksi penghentian fase G2/M dalam siklus sel dan menyebabkan penurunan proliferasi.^{26,27}

Daun tembakau melalui kandungan *cembranoid-type diterpene* menunjukkan potensi besar sebagai terapi adjuvan dalam pengobatan kanker paru. Berbagai penelitian telah menunjukkan bahwa *cembranoid-type diterpene* dapat menghambat pertumbuhan sel kanker melalui berbagai mekanisme, seperti menghambat proliferasi dan mengurangi viabilitas sel, serta memodulasi jalur pensinyalan yang mengatur proliferasi dan pertahanan hidup sel, mempromosikan morfologi apoptosis, dan menghentikan siklus sel pada fase S. Dengan berbagai efek positif yang telah dibuktikan dalam penelitian, *cembranoid-type diterpene* dapat menjadi pilihan terapi yang efektif untuk kanker paru. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengoptimalkan dosis dan aplikasinya dalam terapi kanker secara klinis, namun hasil yang telah terungkap memberikan harapan baru dalam pengembangan terapi kanker paru yang lebih menjanjikan dengan menggunakan keanekaragaman hayati.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Dari hasil penelitian maka dapat diambil kesimpulan yaitu:

1. Dari *FTIR* dan *GC-MS* ekstrak daun tembakau murni mengandung senyawa *cembranoid-type diterpene*.
2. Senyawa *cembranoid-type diterpene* berpotensi untuk menjadi terapi kanker serviks.

5.2 Saran

Berdasarkan hasil penelitian tentang analisis Kandungan Daun Tembakau Murni terhadap Kanker Paru, saran yang dapat diberikan pada riset ini yaitu dilakukan rancangan tahapan selanjutnya untuk uji *in vivo*, *in vitro*, praklinis dan klinis terhadap aktivitas antikanker daun tembakau murni terhadap sel kanker paru.

DAFTAR PUSTAKA

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424. doi:10.3322/caac.21492
2. Bade BC, Dela Cruz CS. Lung Cancer 2020: Epidemiology, Etiology, and Prevention. *Clin Chest Med*. 2020;41(1):1-24. doi:10.1016/j.ccm.2019.10.001
3. Lupo PJ, Spector LG. Cancer progress and priorities: Childhood cancer. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*. 2020;29(6):1081-1094. doi:10.1158/1055-9965.EPI-19-0941
4. Rahal Z, Nemr S El, Sinjab A, Chami H, Tfayli A, Kadara H. Smoking and lung cancer: A geo-regional perspective. *Front Oncol*. 2017;7(SEP). doi:10.3389/fonc.2017.00194
5. Forsythe ML, Alwithenani A, Bethune D, et al. Molecular profiling of non-small cell lung cancer. *PLoS One*. 2020;15(8 August 2020). doi:10.1371/journal.pone.0236580
6. Ramalingam SS, C-H Yang J, Khoon Lee C, et al. JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY Osimertinib As First-Line Treatment of EGFR Mutation-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2017;36:841-849. doi:10.1200/JCO
7. Schorderet Weber S, Kaminski KP, Perret JL, et al. Antiparasitic properties of leaf extracts derived from selected *Nicotiana* species and *Nicotiana tabacum* varieties. *Food and Chemical Toxicology*. 2019;132. doi:10.1016/j.fct.2019.110660
8. Yuan XL, Mao XX, Du YM, Yan PZ, Hou XD, Zhang ZF. Anti-tumor activity of cembranoid-type diterpenes isolated from *Nicotiana tabacum* L. *Biomolecules*. 2019;9(2). doi:10.3390/biom9020045
9. Li Y, Li S, Meng X, Gan RY, Zhang JJ, Li H Bin. Dietary natural products for prevention and treatment of breast cancer. *Nutrients*. 2017;9(7). doi:10.3390/nu9070728

10. Yan N, Du Y, Liu X, Zhang H, Liu Y, Zhang Z. A review on bioactivities of tobacco cembranoid diterpenes. *Biomolecules*. 2019;9(1). doi:10.3390/biom9010030
11. Houston T. Screening for Lung Cancer. *Medical Clinics of North America*. 2020;104(6):1037-1050. doi:10.1016/j.mcna.2020.08.005
12. Schabath MB, Cote ML. Cancer progress and priorities: Lung cancer. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*. 2019;28(10):1563-1579. doi:10.1158/1055-9965.EPI-19-0221
13. Imyanitov EN, Iyevleva AG, & Levchenko E V. Molecular testing and targeted therapy for non-small cell lung cancer: current status and perspectives. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2021;157(103194).
14. Permatasari E, Farida, Widiyanto S. Cytotoxic effects and apoptosis of solo black garlic (*Allium sativum* L.) extract on T47D breast cancer cell Line. In: *AIP Conference Proceedings*. Vol 2260. American Institute of Physics Inc.; 2020. doi:10.1063/5.0015736
15. Ebrahim HY, Mohyeldin MM, Hailat MM, El Sayed KA. (1S,2E,4S,7E,11E)-2,7,11-Cembratriene-4,6-diol semisynthetic analogs as novel c-Met inhibitors for the control of c-Met-dependent breast malignancies. *Bioorg Med Chem*. 2016;24(22):5748-5761. doi:10.1016/j.bmc.2016.09.032
16. Aini IA, Usman Y, Yusmarni Y. Analisis Usaha Tani Tembakau (*Nicotinia tabacum*) Varietas Rudau Teleng di Kecamatan Bukit Barisan Kabupaten 50 Kota. *JOSETA: Journal of Socio-economics on Tropical Agriculture*. 2019;1(1). doi:10.25077/joseta.v1i1.11
17. Leal M, Moreno MA, Alborno PL, Mercado MI, Zampini IC, Isla MI. *Nicotiana tabacum* Leaf Waste: Morphological Characterization and Chemical-Functional Analysis of Extracts Obtained from Powder Leaves by Using Green Solvents. *Molecules*. 2023;28(3). doi:10.3390/molecules28031396
18. Berlowitz I, Torres EG, Walt H, Wolf U, Maake C, Martin-Soelch C. "Tobacco Is the Chief Medicinal Plant in My Work": Therapeutic Uses of

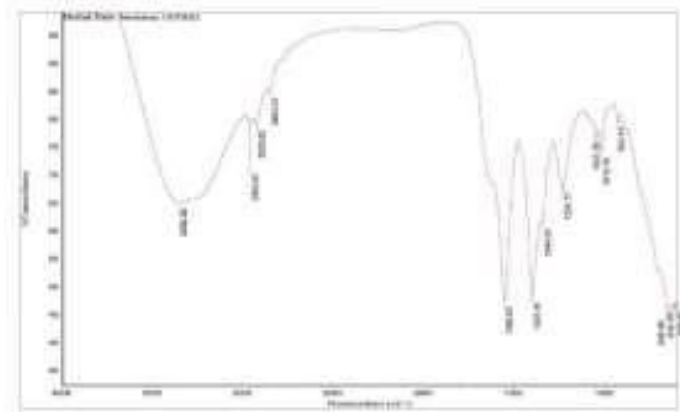
- Tobacco in Peruvian Amazonian Medicine Exemplified by the Work of a Maestro Tabaquero. *Front Pharmacol.* 2020;11. doi:10.3389/fphar.2020.594591
19. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 5477673, Cembranoid diterpene lactone. Accessed February 8, 2025. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Cembranoid-diterpene-lactone>.
 20. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 5363523, Thunbergol. Accessed February 8, 2025. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Thunbergol>
 21. Yuan XL, Mao XX, Du YM, Yan PZ, Hou XD, Zhang ZF. Anti-tumor activity of cembranoid-type diterpenes isolated from *Nicotiana tabacum* L. *Biomolecules*. 2019;9(2). doi:10.3390/biom9020045
 22. Du YQ, Li H, Xu Q, et al. New cembrane-type diterpenoids with anti-inflammatory activity from the South China Sea soft coral *Sinularia* sp. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*. 2022;18:1696-1706. doi:10.3762/bjoc.18.180
 23. Nugroho I, Putri N, Evelyn J, et al. Tinjauan Kritis Kemampuan Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FTIR) dalam Analisis dan Karakterisasi Senyawa Obat. *Jurnal Ilmiah Wahana Pendidikan*. 2024;2024(15):332-344. doi:10.5281/zenodo.13777154
 24. Rodrigues IG, Miguel MG, Mnif W. A brief review on new naturally occurring cembranoid diterpene derivatives from the soft corals of the genera *Sarcophyton*, *Sinularia*, and *Lobophytum* since 2016. *Molecules*. 2019;24(4). doi:10.3390/molecules24040781
 25. Yuan XL, Mao XX, Du YM, Yan PZ, Hou XD, Zhang ZF. Anti-tumor activity of cembranoid-type diterpenes isolated from *Nicotiana tabacum* L. *Biomolecules*. 2019;9(2). doi:10.3390/biom9020045
 26. Hegazy MEF, Elshamy AI, Mohamed TA, et al. Cembrene diterpenoids with ether linkages from *sarcophyton ehrenbergi*: An anti-proliferation and

molecular-docking assessment. *Mar Drugs*. 2017;15(6).
doi:10.3390/md15060192

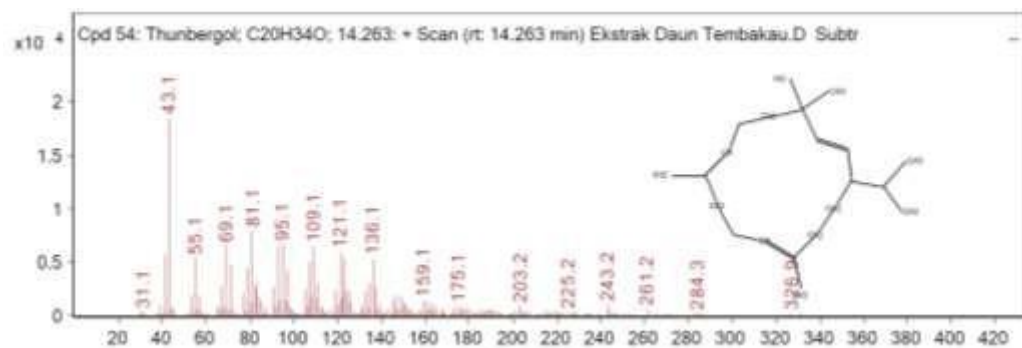
27. Collins MA, Yan W, Sebolt-Leopold JS, Pasca Di Magliano M. Mapk Signaling Is Required for Dedifferentiation of Acinar Cells and Development of Pancreatic Intraepithelial Neoplasia in Mice. Published online 2014. doi:10.1053/j

LAMPIRAN

Lampiran 1. Spektrum Gugus Fungsi Ekstrak Daun Tembakau



Lampiran 2. Cembranoid-type diterpene (*Thunbergol*) pada GC-MS



Lampiran 3. Identifikasi komponen kualitatif daun tembakau

Compound Table:

[illegible]

Cap 11: 2,2'-bis(2-pyrimidin-1-yl)-dimethylethane-1,1'-diol	C10H12N2O2	6.762	2,2'-bis(2-pyrimidin-1-yl)-dimethyl-	C10H12N2O2	5	85.03	W10N14
Cap 12: Nicotine, 1-(dimethylamino)-1'-methyl-2'-pyridine	C10H14N2	6.882	Nicotine, 1-(dimethylamino)-1'-methyl-2'-pyridine	C10H14N2	5	96.54	W10N14
Cap 13: N-(2S,5S)-5-(4-oxodimethyl-5-oxopentylidene-2-oxopentylidene)-2,3,4,5-tetrahydro-2H-pyran-2-one	C14H18O6	7.114	N-(2S,5S)-5-(4-oxodimethyl-5-oxopentylidene-2-oxopentylidene)-2,3,4,5-tetrahydro-2H-pyran-2-one	C14H18O6	5	60.41	W10N14
Cap 14: Nicotinic acid, 1-(dimethylamino)-1'-methyl-2'-pyridine	C10H12N2O2	7.425	Nicotinic acid, 1-(dimethylamino)-1'-methyl-2'-pyridine	C10H12N2O2	5	92.45	W10N14
Cap 15: 2-(4-oxodimethyl-5-oxopentylidene-2-oxopentylidene)-2,3,4,5-tetrahydro-2H-pyran-2-one	C14H18O6	7.631	2-(4-oxodimethyl-5-oxopentylidene-2-oxopentylidene)-2,3,4,5-tetrahydro-2H-pyran-2-one	C14H18O6	5	64.33	W10N14
Cap 16: 2,3,5-Trisubstituted-2H-pyridine	C10H12N2	7.705	2,3,5-Trisubstituted-2H-pyridine	C10H12N2	5	85.87	W10N14
Cap 17: 2,3-Diethyl-2H-pyridine	C12H16N2	7.871	2,3-Diethyl-2H-pyridine	C12H16N2	5	92.79	NST14
Cap 18: Cyclopropanecarboxamide, 2-phenyl-, trans-; C10H16N2O	C10H16N2O	8.112	Cyclopropanecarboxamide, 2-phenyl-, trans-; C10H16N2O	C10H16N2O	5	81.87	W10N14
Cap 19: HEGACTINWATERMONE I	C13H18O	8.204	HEGACTINWATERMONE I	C13H18O	5	65.64	W10N14
Cap 20: 4-(3-Pyridyl)-2-methyl-2-butanol-3-one; C9H10NO2	C9H10NO2	8.481	4-(3-Pyridyl)-2-methyl-2-butanol-3-one; C9H10NO2	C9H10NO2	5	83.75	NST14
Cap 21: 2-(4-oxodimethyl-5-oxopentylidene-2-oxopentylidene)-2,3,4,5-tetrahydro-2H-pyran-2-one	C14H18O6	8.721	2-(4-oxodimethyl-5-oxopentylidene-2-oxopentylidene)-2,3,4,5-tetrahydro-2H-pyran-2-one	C14H18O6	5	74.86	W10N14
Cap 22: 7-Oxabicyclo[4.1.1]heptan-3-ol, 6-(2-hydroxy-1-butanyl)-1,5-dimethyl-	C13H22O3	8.813	7-Oxabicyclo[4.1.1]heptan-3-ol, 6-(2-hydroxy-1-butanyl)-1,5-dimethyl-	C13H22O3	5	87.49	W10N14
Cap 23: 3-Substituted-4-(2-hydroxy-2,3-dimethyl-7-oxabicyclo[4.1.1]heptan-1-yl)-2H-pyran-2-one	C13H18O3	9.017	3-Substituted-4-(2-hydroxy-2,3-dimethyl-7-oxabicyclo[4.1.1]heptan-1-yl)-2H-pyran-2-one	C13H18O3	5	82.34	NST14
Cap 24: 2-(4-oxodimethyl-5-oxopentylidene-2-oxopentylidene)-2,3,4,5-tetrahydro-2H-pyran-2-one	C14H18O6	9.164	2-(4-oxodimethyl-5-oxopentylidene-2-oxopentylidene)-2,3,4,5-tetrahydro-2H-pyran-2-one	C14H18O6	5	87.88	W10N14
Cap 25: Conine	C10H16N2O	9.223	Conine	C10H16N2O	5	92.40	NST14
Cap 26: 7-Oxabicyclo[4.1.1]heptan-3-ol, 6-(2-hydroxy-1-butanyl)-1,5-dimethyl-	C13H22O3	9.349	7-Oxabicyclo[4.1.1]heptan-3-ol, 6-(2-hydroxy-1-butanyl)-1,5-dimethyl-	C13H22O3	5	86.56	W10N14
Cap 27: N-Hydroxycarboxamide	C10H16N2O2	9.571	N-Hydroxycarboxamide	C10H16N2O2	5	72.05	NST14
Cap 28: 2-(4-oxodimethyl-5-oxopentylidene-2-oxopentylidene)-2,3,4,5-tetrahydro-2H-pyran-2-one	C14H18O6	9.682	2-(4-oxodimethyl-5-oxopentylidene-2-oxopentylidene)-2,3,4,5-tetrahydro-2H-pyran-2-one	C14H18O6	5	67.32	W10N14
Cap 29: 2-(4-oxodimethyl-5-oxopentylidene-2-oxopentylidene)-2,3,4,5-tetrahydro-2H-pyran-2-one	C14H18O6	9.792	2-(4-oxodimethyl-5-oxopentylidene-2-oxopentylidene)-2,3,4,5-tetrahydro-2H-pyran-2-one	C14H18O6	5	86.37	NST14
Cap 30: Nicotinic acid; C10H10N2O2	C10H10N2O2	9.986	Nicotinic acid; C10H10N2O2	C10H10N2O2	5	87.4	W10N14
Cap 31: 2-(4-oxodimethyl-5-oxopentylidene-2-oxopentylidene)-2,3,4,5-tetrahydro-2H-pyran-2-one	C14H18O6	10.162	2-(4-oxodimethyl-5-oxopentylidene-2-oxopentylidene)-2,3,4,5-tetrahydro-2H-pyran-2-one	C14H18O6	5	62.48	W10N14
Cap 32: Pentadecanal; C15H30O	C15H30O	10.291	Pentadecanal; C15H30O	C15H30O	5	82.5	W10N14
Cap 33: 9,12,15-Octadecatrienoic acid, methyl ester, (2,7,12)-; C18H32O2	C18H32O2	10.487	9,12,15-Octadecatrienoic acid, methyl ester, (2,7,12)-; C18H32O2	C18H32O2	5	56.47	W10N14
Cap 34: Heaudecaric acid, methyl ester; C17H34O2	C17H34O2	10.587	Heaudecaric acid, methyl ester; C17H34O2	C17H34O2	5	93.46	NST14
Cap 35: 1,3-Bis(4-oxodimethyl-5-oxopentylidene-2-oxopentylidene)-2,3,4,5-tetrahydro-2H-pyran-2-one	C18H26O6	10.718	1,3-Bis(4-oxodimethyl-5-oxopentylidene-2-oxopentylidene)-2,3,4,5-tetrahydro-2H-pyran-2-one	C18H26O6	5	71.87	NST14
Cap 36: 1,1,1,4-Tetrafluoro-2,3,4,5-tetrahydro-2H-pyran-2-one	C4H2F4O2	10.882	1,1,1,4-Tetrafluoro-2,3,4,5-tetrahydro-2H-pyran-2-one	C4H2F4O2	5	87.59	W10N14
Cap 37: Heaudecaric acid, ethyl ester; C18H36O2	C18H36O2	11.03	Heaudecaric acid, ethyl ester; C18H36O2	C18H36O2	5	96.25	W10N14
Cap 38: 1-Naphthyl-1H-1,2,3-triazole-4-yl-1,2,3,4-tetrahydro-2H-pyran-2-one	C14H14N2O2	11.223	1-Naphthyl-1H-1,2,3-triazole-4-yl-1,2,3,4-tetrahydro-2H-pyran-2-one	C14H14N2O2	5	88.18	W10N14
Cap 39: 1,1,1,4-Tetrafluoro-2,3,4,5-tetrahydro-2H-pyran-2-one	C4H2F4O2	11.458	1,1,1,4-Tetrafluoro-2,3,4,5-tetrahydro-2H-pyran-2-one	C4H2F4O2	5	79.05	W10N14
Cap 40: 9,12,15-Octadecatrienoic acid, methyl ester, (2,7,12)-; C18H32O2	C18H32O2	11.79	9,12,15-Octadecatrienoic acid, methyl ester, (2,7,12)-; C18H32O2	C18H32O2	5	90.38	W10N14
Cap 41: Heaudecaric acid, ethyl ester; C17H34O2	C17H34O2	11.824	Heaudecaric acid, ethyl ester; C17H34O2	C17H34O2	5	98.33	NST14
Cap 42: 1,1,1,4-Tetrafluoro-2,3,4,5-tetrahydro-2H-pyran-2-one	C4H2F4O2	12.009	1,1,1,4-Tetrafluoro-2,3,4,5-tetrahydro-2H-pyran-2-one	C4H2F4O2	5	88.31	W10N14
Cap 43: 2-(4-oxodimethyl-5-oxopentylidene-2-oxopentylidene)-2,3,4,5-tetrahydro-2H-pyran-2-one	C14H18O6	12.175	2-(4-oxodimethyl-5-oxopentylidene-2-oxopentylidene)-2,3,4,5-tetrahydro-2H-pyran-2-one	C14H18O6	5	91.91	W10N14
Cap 44: Pentadecanal; C15H30O	C15H30O	12.223	Pentadecanal; C15H30O	C15H30O	5	98.17	W10N14
Cap 45: 3-Substituted-4-(2-hydroxy-2,3-dimethyl-7-oxabicyclo[4.1.1]heptan-1-yl)-2H-pyran-2-one	C13H18O3	12.526	3-Substituted-4-(2-hydroxy-2,3-dimethyl-7-oxabicyclo[4.1.1]heptan-1-yl)-2H-pyran-2-one	C13H18O3	5	71.56	NST14
Cap 46: Benzofuran, 6-(2-methyl-5-oxopentylidene-2-oxopentylidene)-2,3,4,5-tetrahydro-2H-pyran-2-one	C15H18O6	12.713	Benzofuran, 6-(2-methyl-5-oxopentylidene-2-oxopentylidene)-2,3,4,5-tetrahydro-2H-pyran-2-one	C15H18O6	5	63.16	NST14
Cap 47: 7-Oxabicyclo[4.1.1]heptan-3-ol, 6-(2-hydroxy-1-butanyl)-1,5-dimethyl-	C13H22O3	12.883	7-Oxabicyclo[4.1.1]heptan-3-ol, 6-(2-hydroxy-1-butanyl)-1,5-dimethyl-	C13H22O3	5	87.48	W10N14
Cap 48: Penicillin; C18H32N2O4	C18H32N2O4	12.88	Penicillin; C18H32N2O4	C18H32N2O4	5	83.87	W10N14
Cap 49: 2-(4-oxodimethyl-5-oxopentylidene-2-oxopentylidene)-2,3,4,5-tetrahydro-2H-pyran-2-one	C14H18O6	13.285	2-(4-oxodimethyl-5-oxopentylidene-2-oxopentylidene)-2,3,4,5-tetrahydro-2H-pyran-2-one	C14H18O6	5	55	W10N14
Cap 50: 1,3-Cyclohexanediol, 2,2-dimethyl-4-methyl-, (1S-trans)-; C10H20O2	C10H20O2	13.413	1,3-Cyclohexanediol, 2,2-dimethyl-4-methyl-, (1S-trans)-; C10H20O2	C10H20O2	5	82.74	W10N14
Cap 51: 2-(2-Substituted-4-(2,3-dimethyl-7-oxabicyclo[4.1.1]heptan-1-yl)-2H-pyran-2-one	C13H18O3	13.542	2-(2-Substituted-4-(2,3-dimethyl-7-oxabicyclo[4.1.1]heptan-1-yl)-2H-pyran-2-one	C13H18O3	5	55.94	NST14
Cap 52: Ethanone, 1-(7-hydroxy-1,6,6-trimethyl-10-oxabicyclo[2.1.1]hex-9-yl)-; C14H26O2	C14H26O2	13.727	Ethanone, 1-(7-hydroxy-1,6,6-trimethyl-10-oxabicyclo[2.1.1]hex-9-yl)-; C14H26O2	C14H26O2	5	66.5	W10N14
Cap 53: 7-Methyl-5-oxo-4,5-dihydrobenzo[1,2-c:4,5'-b']oxazole-1,4-diol; C11H8O4	C11H8O4	14.04	7-Methyl-5-oxo-4,5-dihydrobenzo[1,2-c:4,5'-b']oxazole-1,4-diol; C11H8O4	C11H8O4	5	68.28	W10N14

Cpd 54: Thunbergol; C20H34O; 14.263	14.263	Thunbergol	C20H34O	5	81.45	W10N14.L
Cpd 55: Caryophyllene oxide; C15H24O; 14.466	14.466	Caryophyllene oxide	C15H24O	5	78.45	NIST14.L
Cpd 56: [4aR,8aR] - 1,2,3,4,4a,7,8,8a - octahydro - 1,1,4a,6 - tetramethyl - naphthalene; C14H24; 14.595	14.595	[4aR,8aR] - 1,2,3,4,4a,7,8,8a - octahydro - 1,1,4a,6 - tetramethyl - naphthalene	C14H24	5	68.79	W10N14.L
Cpd 57: GERANYL LINALOL ISOMER B; C20H34O; 14.817	14.817	GERANYL LINALOL ISOMER B	C20H34O	5	66.61	W10N14.L
Cpd 58: Caryophyllene oxide; C15H24O; 14.946	14.946	Caryophyllene oxide	C15H24O	5	80.13	NIST14.L
Cpd 59: Thunbergol; C20H34O; 15.057	15.057	Thunbergol	C20H34O	5	86.07	W10N14.L
Cpd 60: Bis(2-ethylhexyl) phthalate; C24H38O4; 15.925	15.925	Bis(2-ethylhexyl) phthalate	C24H38O4	5	98.51	W10N14.L
Cpd 61: E-limonene-1,2-epoxide; C10H16O; 16.184	16.184	E-limonene-1,2-epoxide	C10H16O	5	66.66	W10N14.L
Cpd 62: 16.886	16.886			0		
Cpd 63: 18.751	18.751			0		
Cpd 64: Diethyl 3-cyclopentenyl - phosphonate; C9H17O3P; 19.065	19.065	Diethyl 3-cyclopentenyl - phosphonate	C9H17O3P	5	91.7	W10N14.L
Cpd 65: 5-Chloro-2,4-nonamethylene-5,6,7,8-tetrahydroquinoline; C18H26ClN; 19.176	19.176	5-Chloro-2,4-nonamethylene-5,6,7,8-tetrahydroquinoline	C18H26ClN	5	83.2	W10N14.L
Cpd 66: 5-Chloro-2,4-nonamethylene-5,6,7,8-tetrahydroquinoline; C18H26ClN; 19.176	19.176	5-Chloro-2,4-nonamethylene-5,6,7,8-tetrahydroquinoline	C18H26ClN	5	81.38	W10N14.L
Cpd 67: 5-Chloro-2,4-nonamethylene-5,6,7,8-tetrahydroquinoline; C18H26ClN; 19.804	19.804	5-Chloro-2,4-nonamethylene-5,6,7,8-tetrahydroquinoline	C18H26ClN	5	82.47	W10N14.L
Cpd 68: 5-Chloro-2,4-nonamethylene-5,6,7,8-tetrahydroquinoline; C18H26ClN; 19.915	19.915	5-Chloro-2,4-nonamethylene-5,6,7,8-tetrahydroquinoline	C18H26ClN	5	73.82	W10N14.L
Cpd 69: Di-Isodecyl phthalate; C28H46O4; 20.562	20.562	Di-Isodecyl phthalate	C28H46O4	5	74.68	W10N14.L
Cpd 70: 21.596	21.596			0		
Cpd 71: Benzyl N,N'-di(3,4-methylenedioxybenzoyl)imidodiselenocarbamate; C24H18N2O6Se; 21.928	21.928	Benzyl N,N'-di(3,4-methylenedioxybenzoyl)imidodiselenocarbamate	C24H18N2O6Se	5	75.14	W10N14.L
Cpd 72: 7-Iodo-6-methylene-spiro[4.4]nonanone; C10H13IO; 22.464	22.464	7-Iodo-6-methylene-spiro[4.4]nonanone	C10H13IO	5	61.62	W10N14.L
Cpd 73: CHOLEST-5-EN-3-YL (9Z)-9-OCTADECENOATE; C45H78O2; 29.945	29.945	CHOLEST-5-EN-3-YL (9Z)-9-OCTADECENOATE	C45H78O2	5	55.19	W10N14.L
Cpd 74: 2,2-Diphenyl-1-(4-methoxyphenyl)-1,2-dihydroazeto[2,1-b]quinazolin-8-one; C29H22N2O2; 30.499	30.499	2,2-Diphenyl-1-(4-methoxyphenyl)-1,2-dihydroazeto[2,1-b]quinazolin-8-one	C29H22N2O2	5	77.9	W10N14.L
Cpd 75: Ergost-5-en-3-ol, (3.beta.)-; C28H48O; 32.236	32.236	Ergost-5-en-3-ol, (3.beta.)-	C28H48O	4	60.56	W10N14.L
Cpd 76: Stigmasta-5,23-dien-3-ol, (3.beta.)-; C29H48O; 32.993	32.993	Stigmasta-5,23-dien-3-ol, (3.beta.)-	C29H48O	5	87.9	W10N14.L
Cpd 77: (Z)-7,7,8,8,9,9,10,10,10-nonafluoro-5-iodo-2-methyl-4-decen-3-ol; C11H12F9IO; 34.452	34.452	(Z)-7,7,8,8,9,9,10,10,10-nonafluoro-5-iodo-2-methyl-4-decen-3-ol	C11H12F9IO	5	63.86	W10N14.L

Lampiran 4. Surat identifikasi tanaman di Laboratorium Herbarium Medanense (MEDA) Universitas Sumatera Utara



**HERBARIUM MEDANENSE
(MEDA)
UNIVERSITAS SUMATERA UTARA**

Jl. Bioteknologi No.1 Kampus USU, Medan – 20155
Telp. 061 – 8223564 Fax. 061 – 8214290 E-mail: nursaharngasari@yahoo.com

Medan, 14 Juni 2022

No. : 904/MEDA/2022
Lamp. : -
Hal : Hasil Identifikasi

Kepada YTH,
Sdr/i : Afifah Endah Dwi Purianti
NIM : 2108260120
Instansi : Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

Dengan hormat,
Bersama ini disampaikan hasil identifikasi tumbuhan yang saudara kirimkan ke Herbarium Medanense, Universitas Sumatera Utara, sebagai berikut:

Kingdom : Plantae
Divisi : Spermatophyta
Kelas : Dicotyledoneae
Ordo : Solanales
Famili : Solanaceae
Genus : Nicotiana
Spesies : *Nicotiana tabacum* L.
Nama Lokal: Daun Tembakau Murni

Demikian, semoga berguna bagi saudara.


 Kepala Herbarium Medanense.
 Etis Sartina Siregar S.Si., M.Si.
 NIP. 197211211998022001

Lampiran 5. Surat izin penelitian dari Komisi Etik FK Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara



KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN
HEALTH RESEARCH ETHICS COMMITTEE
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA
FACULTY OF MEDICINE UNIVERSITY OF MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA

KETERANGAN LOLOS KAJI ETIK
DESCRIPTION OF ETHICAL APPROVAL
"ETHICAL APPROVAL"
No : 816/KEPK/FKUMSU/2022

Protokol penelitian yang diusulkan oleh:
The Research protocol proposed by

Peneliti Utama : Teuku Baihaqi Sepliady
Principal In Investigator

Anggota : Alifah Endah Dwi Purianti, Indyra Mahrani, Muhammad Rafly Hidayatullah, Anur Rofiq
Member

Dosen Pembimbing : Dr.dr.Humairah Medina Liza Lubis, M.Ked(PA), Sp.PA
Lecture

Nama Institusi : Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara
Name of the Institution
Faculty of Medicine University of Muhammadiyah Sumatera Utara

Dengan Judul
Title

"UTILITAS SENYAWA AKTIF CEMBRANOID TYPE DITERPENE DAUN TEMBAKAU MURNI (*NICOTIANA TABACUM* L.) SEBAGAI KANDIDAT TERAPI PENUNJANG KANKER PARU"

"UTILITY OF ACTIVE COMPOUND CEMBRANOID TYPE DITERPENE PURE TOBACCO LEAVES (*NICOTIANA TABACUM* L.) AS A THERAPEUTIC CANDIDATE SUPPORTING LUNG CANCER"

Dinyatakan layak etik sesuai 7 (tujuh) Standar WHO 2011, yaitu 1) Nilai Sosial, 2) Nilai Ilmiah, 3) Pemerataan Beban dan Manfaat, 4) Resiko, 5) Bujukan / Eksploitasi, 6) Kerahasiaan dan Privacy, dan 7) Persetujuan Setelah Penjelasan, yang merujuk pada Pedoman CIOMS 2016. Hal ini seperti yang ditunjukkan oleh terpenuhinya indikator setiap standar.

Declared to be ethically appropriate in accordance to 7 (seven) WHO 2011 Standards, 1) Social Values, 2) Scientific Values, 3) Equitable Assessment and Benefits, 4) Risks, 5) Persuasion / Exploitation, 6) Confidentiality and Privacy, and 7) Informed Consent, referring to the 2016 CIOMS Guidelines. This is as indicated by the fulfillment of the indicator of each standard

Pernyataan Laik Etik ini berlaku selama kurun waktu tanggal 10 Juni 2022 sampai dengan tanggal 10 Juni 2023
The declaration of ethics applies during the periode Juni 10, 2022 until Juni 10, 2023

Medan, 10 Juni 2022
 Ketua



Dr. dr. Nurdady, MKT

Lampiran 6. Daftar Riwayat Hidup

DAFTAR RIWAYAT HIDUP



Nama : Nesya Alya Fayyaza
 Jenis Kelamin : Perempuan
 Tempat/Tanggal Lahir : Medan, 22 Desember 2005
 Agama : Islam
 Alamat : Jl. Amaliun No. 11, Kec. Medan Kota, Kel. Kota
 Matsum III, Kota Medan, Sumatera Utara
 Email : nesyaalyaf@gmail.com
 No tel/HP : 082269372119
 Riwayat Pendidikan :
 1. SD Model Al-Azhar Medan : 2011-2016
 2. SMP Al-Azhar Medan : 2016-2018
 3. SMA Negeri 1 Medan : 2018-2021
 4. Fakultas Kedokteran UMSU : 2021-Sekarang

Lampiran 7. Artikel Publikasi

**ANALISIS KANDUNGAN DAUN TEMBAKAU MURNI
(*NICOTIANA TABACUM* L.) SEBAGAI KANDIDAT TERAPI
ADJUVAN KANKER PARU**

Nesya Alya Fayyaza¹, Humairah Medina Liza Lubis²

¹*Faculty Medicine, University Muhammadiyah Sumatera Utara*

²*Patology Anatomi Departement, University Muhammadiyah Sumatera Utara*

Corresponding Author :

Abstract

Pendahuluan: Kanker paru merupakan neoplasma ganas yang berasal dari saluran udara atau bronkus, baik dari paru sendiri (primer) dan metastasis tumor ke paru. Kanker paru disebabkan oleh karena tidak terkendalinya pertumbuhan sel dalam jaringan paru, terutama pada sel-sel yang melapisi saluran pernapasan. Paparan kumulatif terhadap tar yang dikandung oleh rokok tembakau menjadi komponen utama penyebab kanker paru. Daun tembakau memiliki komponen bioaktif, *Cembranoid-type diterpene* adalah salah satunya. *CBD* dari tanaman tembakau juga telah dibuktikan keefektifannya sebagai agen antikanker dengan cara menginduksi apoptosis sel kanker. **Tujuan:** Menemukan teori awal senyawa *CBD* dari daun tembakau murni sebagai kandidat terapi alami pengobatan kanker paru. **Metode:** Riset ini merupakan riset eksperimental yang bertujuan untuk menentukan interaksi dan efektivitas antara senyawa *cembranoid-type diterpene* yang terdapat pada daun tembakau murni yang dilakukan di laboratorium dengan alat *Spektroskopi Fourier Transform InfraRed (FTIR)* dan *Gas Chromatography and Mass Spectroscopy (GC-MS)*. **Hasil:** Hasil analisis *FTIR* menunjukkan adanya serapan yang khas di daerah bilangan gelombang 2962,87 cm⁻¹, 2925,65 cm⁻¹ dan 2853,01 cm⁻¹. Hasil analisis *GC-MS* Senyawa aktif *cembranoid-type diterpene* didapatkan dalam bentuk thunbergol. *Cembratrienol* disebut juga dengan thunbergol atau isocembrol. **Kesimpulan:** Dari uji *FTIR* dan *GC-MS* ekstrak daun tembakau murni mengandung senyawa *cembranoid-type diterpene* yang berpotensi untuk menjadi terapi kanker paru.

Kata kunci: *CBD*, *cembranoid-type diterpene*, kanker paru

ABSTRACT

Introduction: Lung cancer is a malignant neoplasm originating from the respiratory tract or the bronchus, both from the lung alone (primary) and tumor metastasizing to the lung. Lung cancer is caused by uncontrolled cell growth in lung tissue, especially in cells lining the respiratory tract. A cumulative exposure to tar contained by tobacco cigarettes is the main component that causes lung cancer. Tobacco leaves have a variety of bioactive components, *Cembranoid-type diterpene* is one of them. *CBD* from tobacco plants has also been shown to be

effective as an anticancer agent by inducing apoptosis of cancer cells. **Objective:** To investigate the preliminary theory of CBD compounds from pure tobacco leaves as a candidate natural therapy for the treatment of lung cancer. **Methods:** This research is an experimental research that aims to determine the interaction and effectiveness between cembranoid-type diterpene compounds found in pure tobacco leaves conducted in the laboratory with Fourier Transform InfraRed Spectroscopy (FTIR) and Gas Chromatography and Mass Spectroscopy (GC-MS) tools. **Results:** The results of FTIR analysis showed typical absorption in the wave number regions of 2962.87 cm⁻¹, 2925.65 cm⁻¹ and 2853.01 cm⁻¹. GC-MS analysis results showed that the active compound cembranoid-type diterpene was found in the form of thunbergol. Cembratrienol is also known as thunbergol or isocembrol. **Conclusion:** From FTIR and GC-MS analysis, pure tobacco leaf extract contains cembranoid-type diterpene compounds that have the potential to be a therapy for lung cancer.

Keywords: CBD, cembranoid-type diterpene, lung cancer

PENDAHULUAN

Kanker paru merupakan jenis kanker yang paling sering ditemukan di dunia dan menjadi penyebab utama kematian di seluruh dunia. *Global Burden of Cancer (GLOBOCAN)* pada tahun 2018 memperkirakan ditemukan sekitar 2,09 juta kasus baru dan 1,76 juta kematian akibat kanker paru.¹ Selain itu, Globocan pada tahun 2020 juga menyatakan jumlah kasus baru kanker paru di Indonesia menempati urutan ketiga sebesar 8,8%, setelah kanker payudara yang berjumlah 16,6% dan kanker serviks yang berjumlah 9,2%. Kanker paru adalah jenis kanker yang paling umum pada

laki-laki yang mencapai angka 14,1%.

Penyebab kanker paru yang paling utama adalah akibat pertumbuhan sel yang tidak terkendali dalam jaringan paru, terutama pada sel-sel epitel yang melapisi saluran pernapasan. Paparan terhadap jumlah tar yang banyak terkandung oleh rokok tembakau menjadi hal umum yang menyebabkan kanker paru. Berdasarkan *The International Agency for Research on Cancer*, ditemukan paling sedikit 50 karsinogen dan lebih dari 4000 konstituen dalam asap tembakau². Faktor risiko lain juga banyak terlibat pada *pathogenesis* kanker

paru, termasuk pewarisan genetika didalamnya.³

Efek paparan tembakau pada gambaran sel epitel saluran pernapasan normal terbukti bahwa merokok tembakau dapat mengakibatkan alterasi molekuler yang leluasa pada saluran pernapasan yang memperlihatkan area yang berkaitan dengan onkogenesis paru. Berbagai penelitian telah dilakukan mengenai perubahan molekuler yang disebabkan oleh merokok, alterasi molekuler seperti perubahan genetik seperti mutasi gen, variasi *copy number* dan metilasi *Deoxyribonucleic Acid (DNA)* pada sel-sel epitel saluran napas akibat merokok telah banyak diteliti.⁴

Gen *V-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog (KRAS)*, *Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)*, *anaplastic lymphoma kinase (ALK)*, *phosphoinositide-3-kinase, catalytic, alpha polypeptide (PIK3CA)*, *v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1 (BRAF)*, dan *human epidermal* merupakan mutasi genetik yang paling sering dijumpai pada

kanker paru. Produk gen menyimpang terlibat dalam jalur *signalling* yang berkaitan dengan proliferasi, diferensiasi sel, dan apoptosis.⁵

Mutasi yang terutama terjadi pada gen *KRAS*, *EGFR*, dan *ALK* ini menyebabkan kanker menjadi resisten terhadap terapi standar kanker *tyrosine kinase inhibitors (TKIs)* yang tertarget pada susunan genetik individual manusia, serta resisten terhadap kemoterapi dan radiasi konvensional. Metode tradisional ini tidak terbatas pada sel kanker, malah menyerang sel normal selain sel kanker yang sudah ada. Angka prognosis yang buruk dan tingkat kematian pasien kanker paru meningkat sebagai akibat dari resistensi dan pengobatan yang tidak efektif.⁶ Ini membuktikan bahwa keanekaragaman hayati Indonesia dapat digunakan sebagai terapi adjuvan dari bahan alami tertarget pada sel kanker, efektif dan tidak menimbulkan efek samping. Akibatnya, perlu untuk mengungkap keanekaragaman hayati Indonesia yang berpotensi sebagai terapi penunjang atau adjuvan kanker

berbahan alami yang tidak minim terhadap efek samping dan langsung tertuju pada sel kanker.

Daun tembakau murni atau *Nicotiana tabacum* L merupakan bahan alam yang digunakan pada penelitian ini. Daun tembakau murni (*Nicotiana tabacum* L) merupakan tanaman musiman yang tergolong dalam tanaman perkebunan. Tanaman yang seringkali dihubungkan dengan penyebab kanker paru ini diangkat sebagai inovasi penelitian yang diharap akan memberikan temuan terbaru dan menjadi bahan diskusi keilmuan yang atraktif.

Daun tembakau memiliki berbagai komponen kimia, banyak di antaranya bersifat bioaktif. *Cembranoid* adalah *diterpen* makrosiklik yang terutama terdapat pada tanaman yang termasuk dalam genus *nicotiana* dan pinus serta organisme laut. Tanaman tembakau mengandung kandungan tertinggi *cembranoid-type diterpene* (CBD). Pada beberapa literatur, Bioaktivitas CBD pada daun tembakau murni terlihat mempunyai aktifitas

antijamur, antibakteri, antivirus dan antiparasit dan juga neuroprotektif⁷.

Senyawa aktif CBD dari tanaman daun tembakau murni juga telah dibuktikan kegunaannya sebagai agen antikanker dengan cara terinduksinya sinyal apoptosis sel kanker. Melalui beberapa riset mengenai CBD dari daun tembakau murni, terbukti dapat merendahkan viabilitas sel pada *Hepatocellular Carcinoma*, proliferasi sel menjadi terhambat, berubahnya permeabilitas membran plasma, morfologi apoptosis terbentuk, berhentinya fase S pada siklus sel, dan terinduksinya sinyall apoptosis melalui jalur *p53-PUMA*, *PI3K-Akt*, dan *IL-1-NF- κ B-IAP pathways*⁸, namun belum ditemukan referensi yang mendukung mengenai terapi adjuvan kanker paru sendiri terutama dalam kaitannya dengan mutasi gen *KRAS*, *EGFR* dan *ALK*.

Berdasarkan penelitian ini, dapat dimanfaatkan sumber daya tembakau yang melimpah, mengeksplorasi potensi bahan aktif dari daun tembakau murni (*Nicotiana tabacum* L.) seperti golongan *cembranoid* sebagai

antikanker melalui protein target *KRAS*, *EGFR* dan *ALK* dan memahami bagaimana *mechanism of action* antikanker sehingga dapat diterapkan dalam terapi klinis di masa mendatang.

Kanker paru adalah suatu keganasan sel yang berasal dari saluran pernapasan, baik dari jaringan paru itu sendiri yang disebut primer, dan tumor dari jaringan lain yang bermetastasis ke paru ². Paparan asap rokok atau penggunaan rokok elektronik dan produk tembakau tertentu seperti pipa, *cannabis*, cerutu, paparan radon, *hookah*, lingkungan, *Human Immunodeficiency Virus (HIV)*, riwayat penyakit non infeksi dan atau infeksi yang melibatkan saluran udara, gaya hidup serta pewarisan genetika merupakan beberapa faktor risiko terjadinya kanker paru, dan hal ini wajib dihindarkan dan diberi perhatian lebih ³.

Menurut *American Cancer Society (ACS)*, kanker paru pada tahun 2020 akan menyebabkan 135.720 kematian di Amerika Serikat. Mayoritas pasien sulit untuk mendapatkan diagnosis yang sesuai

sampai gejala khas muncul, dan mayoritas pasien juga terdiagnosis pada stadium lanjut (III atau IV), dengan tingkat kelangsungan hidup 5 tahun masing-masing di angka 16% dan 4%¹¹.

Kanker paru dapat dibagi menjadi dua secara histologis, yaitu *Small Cell Lung Cancer (SCLC)* dan *Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC)*. *Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC)* meliputi 80% dari keseluruhan kasus kanker paru dan dibagi lagi menjadi adenokarsinoma, karsinoma sel skuamosa, dan karsinoma sel besar. Perkembangan kanker paru sangat kompleks, sebagai hasil dari interaksi genetik dan lingkungan. Faktor risiko termasuk konsumsi tembakau terutama dalam bentuk merokok, paparan radiasi, dan racun lingkungan, misalnya, radon, asbestos, arsenik, kromium, dan nikel, dan lainnya¹².

Mutasi pada gen *KRAS* cenderung terjadi pada kodon 12 dan 13. Meskipun riwayat penggunaan tembakau sering dikaitkan dengan mutasi ini, frekuensi mutasi *KRAS* menunjukkan variasi signifikan di

antara kelompok etnis yang berbeda, dengan prevalensi yang lebih rendah pada populasi Asia dan lebih tinggi pada populasi Afrika-Amerika. Studi terbaru menunjukkan bahwa mutasi *KRAS* juga terdeteksi pada pasien kanker paru *Non Small Cell Lung Cancer* yang tidak merokok, dengan tingkat kejadian mencapai 15%. Mutasi *KRAS* dapat berfungsi sebagai biomarker prediktif dan prognostik pada *Non Small Cell Lung Cancer*, seringkali berhubungan dengan tingginya insiden mutasi *EGFR*, yang menandakan prognosis yang kurang baik¹³.

Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR), sebuah reseptor pada permukaan sel, memiliki peran penting dalam regulasi pertumbuhan dan apoptosis sel. Mutasi pada gen *EGFR* dapat mengakibatkan aktivitas sel yang berlebihan, yang berpotensi menyebabkan pembentukan tumor. Secara teoritis, pasien adenokarsinoma dari etnis Asia sering menunjukkan mutasi pada gen *EGFR*. Mutasi yang paling umum terjadi pada ekson 19 dan 21 gen *EGFR*, dengan sekitar 85% dari

mutasi *EGFR* berupa delesi pada ekson 19 atau mutasi L858 pada ekson 216. Respons terhadap *EGFR tyrosine kinase inhibitor* dapat bervariasi tergantung pada jenis mutasi ini^{5,13}.

Semisintesis pada *cembranoid-type diterpene* dalam daun tembakau murni dapat menghasilkan senyawa *cembranoid* dan menunjukkan aktivitas sitotoksik yang cukup signifikan. Semisintesis sendiri merupakan sebuah proses sintesis kimia yang memanfaatkan produk alami yang berasal dari hewan, tumbuhan, atau mikroorganisme sebagai bahan awal. Bahan awal yang dipilih biasanya memiliki kerangka dasar, gugus fungsi ganda, atau konfigurasi yang diinginkan yang terdapat dalam produk akhir.¹⁴

Peneliti telah menemukan bahwa senyawa analog karbamat *CBTdiol* menunjukkan aktivitas anti-invasif terhadap sel kanker prostat *PC3M* pada konsentrasi 1050 nM. Melalui esterifikasi, oksidasi, dan halogenasi *CBTdiol*, telah disintesis serangkaian senyawa yang berpotensi memiliki aktivitas antiproliferasi signifikan terhadap

sel epitel payudara ganas tingkat lanjut. Pemanfaatan *Alpha CBTdiol* dalam sintesis analog karbamat dapat menghasilkan senyawa dengan aktivitas sitotoksik yang kuat terhadap sel kanker payudara *MDAMB 231*. Dengan demikian, analog *CBTdiol* karbamat berpotensi menjadi inhibitor *cMet* baru untuk mengendalikan keganasan payudara yang bersifat dependen pada *cMet*.¹⁵.

Ikatan rangkap $C=C8$ merupakan fitur struktural yang signifikan dan berkontribusi pada aktivitas anti-migrasi yang kuat terhadap metastasis pada lini sel kanker prostat *PC3* dan *PC3MCT+*. Konsekuensinya, reaksi semisintetik *cembranoid-type diterpene* dari daun tembakau murni menghasilkan beragam senyawa *cembranoid* dengan aktivitas sitotoksik yang menjanjikan. Studi semisintetik telah mengindikasikan bahwa gugus hidroksil C6, ikatan rangkap C11=C12, gugus *sebranoid*, dan ikatan rangkap siklik lain dalam struktur *diterpen* tersebut berperan dalam aktivitas sitotoksik.¹⁰.

METODE PENELITIAN

Riset ini merupakan riset eksperimental yang bertujuan untuk menentukan interaksi dan efektivitas antara senyawa *cembranoid-type diterpene* yang terdapat pada daun tembakau murni yang dilakukan di laboratorium dengan alat *Spektroskopi Fourier Transform InfraRed (FTIR)* dan *Gas Chromatography and Mass Spectroscopy (GC-MS)*.

Preparasi Sampel, Ekstraksi dan Maserasi

Dilakukan identifikasi tanaman daun tembakau murni di Laboratorium Herbarium Medanese (MEDA) Universitas Sumatera Utara (hasil terlampir pada lampiran 4). Dua ribu lima ratus gram daun tembakau murni dibersihkan, dicuci, diiris secara tipis, setelah dikeringkan lalu dihaluskan. *Simplisia* direndam dengan etanol 96% dengan skala 1 : 10 selama 3 hari dengan diaduk beberapa kali dalam penyimpanan yang tidak menyerap sinar matahari dari luar. Setelahnya akan disaring dengan *vaccum filtration* dan kertas

saring Whatman no. 40, dan diuapkan dengan *rotary evaporator* $T=550^{\circ}\text{C}$, $P=80\text{ mBar}$.

Analisis Spektroskopi Fourier Transform InfraRed (FTIR)

Spektroskopi inframerah (IR) diaplikasikan untuk mengidentifikasi gugus fungsi yang terdapat dalam jaringan tumbuhan yang telah diisolasi. Spektrum yang dihasilkan akan menampilkan puncak-puncak yang merepresentasikan gugus fungsi spesifik, disajikan dalam bentuk grafik yang membandingkan serapan bilangan gelombang terhadap transmitan (%T). Dalam prosedur ini, sampel ekstrak etanol 96% dari daun tembakau murni dengan konsentrasi 5-10% dicampurkan dengan *nujol mull* dan diaduk hingga membentuk pasta homogen. Pasta tersebut kemudian diaplikasikan pada dua plat NaCl dan ditempatkan pada permukaan sel dalam instrumen spektro *FTIR* untuk dianalisis.

Analisis Gas Chromatography and Mass Spectroscopy (GC-MS)

Sampel yang berfasa cair diinjeksikan ke dalam injektor untuk diuapkan. Selanjutnya, sampel yang telah mengalami vaporisasi dialirkan oleh gas pembawa menuju kolom-kolom kromatografi untuk proses separasi. Setelah terpisah, setiap komponen melewati ruang ionisasi dan diekspos ke berkas elektron, yang mengakibatkan terjadinya ionisasi.

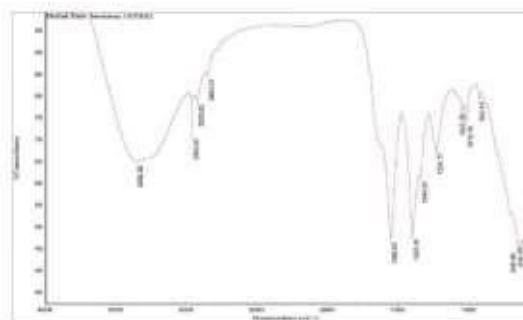
HASIL PENELITIAN

Hasil Uji Daun Tembakau

Hasil parameter simplisia diperoleh kadar air daun tembakau sebesar 9,2 %. Hasil organoleptik ekstrak etanol 96% serbuk daun tembakau dengan metode maserasi berbentuk kental, berwarna hijau kehitaman, rasa pahit, dan berbau khas.

Hasil rendemen ekstrak dengan metode maserasi, ditemukan Berat serbuk yang diekstraksi sebesar 298 gram, Total Berat ekstrak hasil ekstraksi 20,2 gram dan nilai rendemen sebesar 6,77%.

Hasil Analisis Spektroskopi Fourier Transform InfraRed (FTIR)



Gambar 1. Spektrum Gugus Fungsi Ekstrak Daun Tembakau

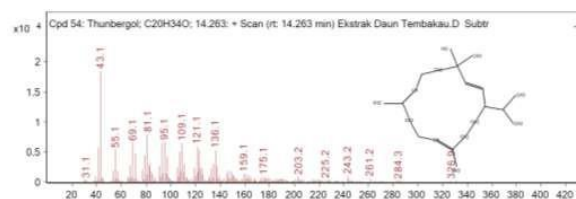
Analisis ini bertujuan untuk mengetahui gugus-gugus fungsi dari senyawa kimia yang terdapat pada ekstrak daun tembakau. Uji dengan *FTIR* menghasilkan spektra *IR* seperti tampak pada gambar 1.

Hasil identifikasi ekstrak daun tembakau dengan menggunakan spektrofotometer *IR* menunjukkan adanya serapan yang khas di daerah bilangan gelombang 2962,87 cm^{-1} , 2925,65 cm^{-1} dan 2853,01 cm^{-1} menunjukkan adanya ikatan C – H, pada bilangan gelombang 1556,65 cm^{-1} menunjukkan adanya gugus C=C aromatik, pada bilangan gelombang 1403,35 cm^{-1} menunjukkan adanya gugus –CH₃, pada bilangan gelombang 1344,00 cm^{-1} menunjukkan adanya gugus amina tersier aromatis, pada bilangan

gelombang 1018,76 cm^{-1} menunjukkan adanya amina tersier alifatik dan adanya serapan pada bilangan gelombang 3358,35 menunjukkan adanya gugus O–H.

Hasil Analisis Gas Chromatography and Mass Spectroscopy (GC-MS)

Data hasil *GC-MS* menunjukkan senyawa bioaktif aktif *cembranoid-type diterpene* didapatkan dalam bentuk *thunbergol* pada hasil *GC-MS*. *Cembratrienol* disebut juga dengan *thunbergol* atau *isocembrol*; Q67880110; 4-Isopropyl-1,7,11-trimethyl-2,7,11-cyclotetradecatrien-1-ol; 4-Isopropyl-1,7,11-trimethyl-2,7,11-cyclotetradecatrien



1-ol; (1R,2E,4S, 7E,11E)-4-Isopropyl-1,7,11 trimethylcyc lotetradeca-2,7,11trienol.

Gambar 2. *Cembranoid-type diterpene (Thunbergol)*

Pembahasan Hasil dan diskusi

Daun tembakau murni (*Nicotiana tabacum* L.), lebih dikenal dalam dunia produksi rokok, sumber protein nabati seperti pakan hewan, fitoremediasi, yaitu proses pembersihan lingkungan dari polusi serta berfungsi sebagai komoditas ekspor yang dapat meningkatkan devisa negara. Produksi daun tembakau murni di Indonesia pada tahun 2020 tercatat mencapai sekitar 197.250 ton, yang menjadikan Indonesia sebagai negara penghasil tembakau terbesar keenam di dunia, setelah Cina, Brazil, India, Amerika Serikat, dan Malawi. Kontribusi Indonesia terhadap total produksi tembakau dunia adalah sekitar 1,91%¹⁶.

Daun tembakau murni (*Nicotiana tabacum* L.) mengandung banyak komponen bioaktif seperti alkaloid, terutama nikotin yang menjadi alkaloid utama dalam tembakau, yang dikenal karena efek stimulannya pada sistem saraf. Alkaloid lainnya yang terdapat dalam daun tembakau murni termasuk piridin dan indol, yang berkontribusi

pada bioaktivitas seperti sifat antijamur dan antimikroba. Selain itu, daun tembakau murni juga mengandung polifenol seperti Asam Klorogenik sebagai antioksidan, dan terpenoid yang termasuk seskuiterpen dan diterpenoid, yang memiliki efek antikanker dan anti-inflamasi¹⁷.

Efek Ekstrak daun tembakau murni dapat membantu pengobatan berbagai penyakit telah banyak diteliti, Hasil parameter simplisia diperoleh kadar air sebesar 9,2%. Hasil organoleptik ekstrak dengan metode maserasi diperoleh berwarna hijau kehitaman, rasa pahit, berbau khas. Nilai rendemen sebesar 6,77% berdasarkan penelitian yang dikaji. Kadar air 9,2% menunjukkan bahwa daun tembakau relatif kering, yang sangat penting untuk mencegah pertumbuhan mikroba dan memastikan stabilitas senyawa bioaktif selama penyimpanan. Serta, kadar air yang lebih rendah meningkatkan efisiensi ekstraksi senyawa aktif selama pemrosesan, menghasilkan ekstrak yang lebih pekat yang mungkin lebih efektif dalam aplikasi terapeutik. Warna

hijau tua menandakan konsentrasi tinggi klorofil dan fitokimia lain, yang dikenal dengan sifat antioksidannya. Hal ini dapat berkontribusi pada kemampuan ekstrak untuk memerangi stres oksidatif dalam tubuh. Senyawa pahit biasanya dikaitkan dengan berbagai zat bioaktif, termasuk alkaloid seperti nikotin, yang telah dipelajari untuk efek pengobatannya, seperti sifat anti-inflamasi, antikanker dan antimikroba. Rendemen sebesar 6,77% menunjukkan bahwa sejumlah besar senyawa bioaktif dapat diekstrak dari daun tembakau murni. Konsentrasi ini relatif sangat penting untuk memastikan bahwa efek terapi cukup kuat untuk menjadi efektif dalam mengobati berbagai penyakit, dalam hal ini, kanker paru¹⁸.

Cembranoid-Type

Diterpene umumnya memiliki cincin makrosiklik beranggota 14 yang dikenal sebagai kerangka membran. Struktur ini berasal dari siklisasi geranylgeranyl pirofosfat. Fitur struktur membran dasarnya meliputi Gugus isopropil pada posisi 1, Tiga gugus metil yang terletak di posisi 4,

8, dan 12. Kehadiran berbagai gugus fungsi seperti hidroksil (-OH), karbonil (C=O), lakton, dan gugus furan berkontribusi pada keanekaragaman *cembranoid*^{19,20}.

Cembranoid-Type

Diterpene, yang ditemukan dalam berbagai sumber alami seperti pohon pinus, kipas laut, dan daun tembakau murni sendiri, telah terbukti memiliki berbagai sifat melawan penyakit, khususnya dalam penghambat berkembangnya penyakit kronis, termasuk kanker. Meningkatnya angka kejadian kanker secara global dipengaruhi oleh banyak hal termasuk rendahnya aktivitas fisik, terpapar karsinogen berlebih serta makanan tinggi lemak dan rendah protein. *Cembranoid-Type Diterpene* diketahui dapat menghambat pertumbuhan berbagai keganasan seperti hepatocellular carcinoma, kanker kolorektal dan juga kanker darah^{21,22}.

Hasil analisis *FTIR* didapatkan hasil identifikasi ekstrak daun tembakau IR menunjukkan adanya serapan yang khas di daerah bilangan gelombang 2962,87 cm⁻¹, 2925,65 cm⁻¹ dan 2853,01 cm⁻¹

menunjukkan adanya ikatan C – H, ini menunjukkan bahwa ekstrak daun tembakau murni mengandung senyawa dengan struktur alkil atau hidrokarbon. Pada bilangan gelombang 1556,65 cm⁻¹ menunjukkan adanya gugus C=C aromatik, Ini menandakan bahwa didalam ekstrak daun tembakau murni terdapat senyawa aromatik, yang umumnya memiliki stabilitas yang lebih tinggi dan karakteristik khas dalam spektrum IR. Pada bilangan gelombang 1403,35 cm⁻¹ menunjukkan adanya gugus –CH₃, hal ini mengindikasikan bahwa ekstrak daun tembakau murni memiliki senyawa berkelompok metil, yang dapat berasal dari alkana atau senyawa lain yang mengandung gugus metil. Pada bilangan gelombang 1344,00 cm⁻¹ menunjukkan adanya gugus amina tersier aromatis, yang menunjukkan adanya amina tersier dalam sistem aromatik. Amina tersier memiliki tiga substituen karbon dan tidak memiliki hidrogen terikat pada nitrogen, sehingga memberikan karakteristik tertentu dalam spektrum IR. pada bilangan gelombang

1018,76 cm⁻¹ menunjukkan adanya amina tersier alifatis, artinya ekstrak daun tembakau murni juga mengandung amina yang tidak terikat dalam sistem aromatik. Terakhir, adanya serapan pada bilangan gelombang 3358,35 menunjukkan adanya gugus O–H yang menandakan adanya gugus hidroksil (-OH), yang bisa berasal dari alkohol atau fenol²³.

Hasil analisis GC-MS didapatkan Senyawa aktif *Cembranoid-Type Diterpene* didapatkan dalam bentuk thunbergol pada hasil GC-MS. Cembratrienol disebut juga dengan thunbergol atau isocembrol atau; Q67880110; 4-Isopropyl-1,7,11-trimethyl-2,7,11-cyclotetradecatrien-1-ol; 4-Isopropyl-1,7,11-trimethyl-2,7,11-cyclotetradecatrien-1-ol#;(1R,2E,4S,7E,11E)-4-Isopropyl-1,7,11-trimethylcyclotetradeca-2,7,11-trienol, Penelitian sebelumnya mengungkapkan bahwa *Cembranoid Type-Diterpene* terutama α -2,7,11-cyprotermine-4,6-diol atau α -CBD dapat menghambat proliferasi dan mengurangi viabilitas sel yang dibuktikan dengan uji MTT pada *cell line hepatocellular carcinoma*. α -

CBD juga terbukti dapat mempengaruhi permeabilitas membran sel dan memicu jalur apoptosis. Analisis transkriptom sel HepG2 pada HCC yang mendapatkan perlakuan dengan α -CBD menunjukkan perubahan signifikan dalam ekspresi genetik. Khususnya, jalur yang terlibat dalam apoptosis seperti p53-PUMA, jalur PI3K-Akt, dan jalur inflamasi seperti IL-1-NF- κ B. Ini menunjukkan bahwa CBDs dapat memodulasi jalur pensinyalan yang mengatur proliferasi dan pertahanan hidup sel. Penelitian lainnya pada kanker kolorektal menemukan bahwa dengan menghambat sitokin dan enzim pro-inflamasi seperti COX-2 dan iNOS, *cembranoid-type diterpene* menghasilkan lingkungan sel yang tidak menguntungkan untuk pertumbuhan dan proliferasi kanker. *Cembranoid-type diterpene* juga telah terbukti dapat memengaruhi transisi siklus sel pada fase G1/S, secara efektif menghentikan pertumbuhan sel kanker dan menginduksi stres oksidatif dengan menghasilkan spesies oksigen reaktif (ROS) yang menyebabkan kerusakan

dan apoptosis pada sel kanker kolorektal Caco-2 sehingga menghasilkan nilai IC50 lebih besar dari 100 μ M^{24,25}.

Penelitian lainnya pada sel leukemia menunjukkan *cembranoid-type diterpene* telah terbukti menghambat jalur pensinyalan lain yaitu MAPK, yang sering kali hiperaktivasi pada leukemia. Penghambatan ini dapat menyebabkan berkurangnya proliferasi sel dan peningkatan apoptosis sel. Aktivasi komponen ERK (*extracellular signal-regulated kinase*) dari jalur MAPK dapat menyebabkan kelangsungan hidup sel kanker, namun perlakuan dengan *cembranoid-type diterpene* dapat mengubah keseimbangan ini dengan mendorong sinyal pro-apoptosis sambil menghambat sinyal kelangsungan hidup. Dengan memodulasi jalur MAPK, *cembranoid-type diterpene* dapat menginduksi penghentian fase G2/M dalam siklus sel dan menyebabkan penurunan proliferasi^{26,27}.

Daun tembakau melalui kandungan *cembranoid-type diterpene* menunjukkan potensi besar

sebagai terapi adjuvan dalam pengobatan kanker paru, Berbagai penelitian telah menunjukkan bahwa *cembranoid-type diterpene* dapat menghambat pertumbuhan sel kanker melalui berbagai mekanisme, seperti menghambat proliferasi dan mengurangi viabilitas sel, serta memodulasi jalur pensinyalan yang mengatur proliferasi dan pertahanan hidup sel, mempromosikan morfologi apoptosis, dan menghentikan siklus sel pada fase S. Dengan berbagai efek positif yang telah dibuktikan dalam penelitian, *cembranoid-type diterpene* dapat menjadi pilihan terapi yang efektif untuk kanker paru. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengoptimalkan dosis dan aplikasinya dalam terapi kanker secara klinis, namun hasil yang telah terungkap memberikan harapan baru dalam pengembangan terapi kanker paru yang lebih menjanjikan dengan menggunakan keanekaragaman hayati.

KESIMPULAN DAN SARAN

Berdasarkan hasil analisis *FTIR* dan *GC-MS* ekstrak daun tembakau murni mengandung senyawa *cembranoid-type diterpene* dan senyawa *cembranoid-type diterpene* berpotensi untuk menjadi terapi kanker serviks. Saran yang dapat diberikan pada riset ini yaitu dilakukan rancangan tahapan selanjutnya untuk uji *in vivo*, *in vitro*, praklinis dan klinis terhadap aktivitas antikanker daun tembakau murni terhadap sel kanker paru.

DAFTAR PUSTAKA

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424. doi:10.3322/caac.21492
2. Bade BC, Dela Cruz CS. Lung Cancer 2020: Epidemiology, Etiology, and Prevention. *Clin Chest Med.* 2020;41(1):1-24. doi:10.1016/j.ccm.2019.10.001
3. Lupo PJ, Spector LG. Cancer progress and priorities: Childhood cancer. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention.* 2020;29(6):1081-1094. doi:10.1158/1055-9965.EPI-19-0941
4. Rahal Z, Nemr S El, Sinjab A, Chami H, Tfayli A, Kadara H. Smoking and lung cancer: A geo-regional perspective. *Front Oncol.* 2017;7(SEP). doi:10.3389/fonc.2017.00194
5. Forsythe ML, Alwithenani A, Bethune D, et al. Molecular profiling of non-small cell lung cancer. *PLoS One.* 2020;15(8 August 2020). doi:10.1371/journal.pone.0236580
6. Ramalingam SS, C-H Yang J, Khoon Lee C, et al. JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY Osimertinib As First-Line Treatment of EGFR Mutation-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2017;36:841-849. doi:10.1200/JCO
7. Schorderet Weber S, Kaminski KP, Perret JL, et al. Antiparasitic properties of leaf extracts derived from selected Nicotiana species and Nicotiana tabacum varieties. *Food and Chemical Toxicology.* 2019;132. doi:10.1016/j.fct.2019.110660
8. Yuan XL, Mao XX, Du YM, Yan PZ, Hou XD, Zhang ZF. Anti-tumor activity of cembranoid-type diterpenes isolated from Nicotiana tabacum L. *Biomolecules.* 2019;9(2). doi:10.3390/biom9020045
9. Li Y, Li S, Meng X, Gan RY, Zhang JJ, Li H Bin. Dietary natural products for prevention and treatment of breast cancer. *Nutrients.* 2017;9(7). doi:10.3390/nu9070728
10. Yan N, Du Y, Liu X, Zhang H, Liu Y, Zhang Z. A review on bioactivities of tobacco cembranoid

- diterpenes. *Biomolecules*. 2019;9(1). doi:10.3390/biom9010030
11. Houston T. Screening for Lung Cancer. *Medical Clinics of North America*. 2020;104(6):1037-1050. doi:10.1016/j.mcna.2020.08.005
 12. Schabath MB, Cote ML. Cancer progress and priorities: Lung cancer. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*. 2019;28(10):1563-1579. doi:10.1158/1055-9965.EPI-19-0221
 13. Imyanitov EN, Iyevleva AG, & Levchenko E V. Molecular testing and targeted therapy for non-small cell lung cancer: current status and perspectives. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2021;157(103194).
 14. Permatasari E, Farida, Widiyanto S. Cytotoxic effects and apoptosis of solo black garlic (*Allium sativum* L.) extract on T47D breast cancer cell line. In: *AIP Conference Proceedings*. Vol 2260. American Institute of Physics Inc.; 2020. doi:10.1063/5.0015736
 15. Ebrahim HY, Mohyeldin MM, Hailat MM, El Sayed KA. (1S,2E,4S,7E,11E)-2,7,11-Cembratriene-4,6-diol semisynthetic analogs as novel c-Met inhibitors for the control of c-Met-dependent breast malignancies. *Bioorg Med Chem*. 2016;24(22):5748-5761. doi:10.1016/j.bmc.2016.09.032
 - Aini IA, Usman Y, Yusmarni Y. Analisis Usaha Tani Tembakau (*Nicotinia tabacum*) Varietas Rudau Teleng di Kecamatan Bukit Barisan Kabupaten 50 Kota. *JOSETA: Journal of Socio-economics on Tropical Agriculture*. 2019;1(1). doi:10.25077/joseta.v1i1.11
 - Leal M, Moreno MA, Albornoz PL, Mercado MI, Zampini IC, Isla MI. *Nicotiana tabacum* Leaf Waste: Morphological Characterization and Chemical-Functional Analysis of Extracts Obtained from Powder Leaves by Using Green Solvents. *Molecules*. 2023;28(3). doi:10.3390/molecules28031396
 - Berlowitz I, Torres EG, Walt H, Wolf U, Maake C, Martin-Soelch C. "Tobacco Is the Chief Medicinal Plant in My Work": Therapeutic Uses of Tobacco in Peruvian Amazonian Medicine Exemplified by the Work of a Maestro Tabaquero. *Front Pharmacol*. 2020;11. doi:10.3389/fphar.2020.594591

19. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 5477673, Cembranoid diterpene lactone. Accessed February 8, 2025. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Cembranoid-diterpene-lactone>.
20. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 5363523, Thunbergol. Accessed February 8, 2025. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Thunbergol>
21. Yuan XL, Mao XX, Du YM, Yan PZ, Hou XD, Zhang ZF. Anti-tumor activity of cembranoid-type diterpenes isolated from *Nicotiana tabacum* L. *Biomolecules*. 2019;9(2). doi:10.3390/biom9020045
22. Du YQ, Li H, Xu Q, et al. New cembrane-type diterpenoids with anti-inflammatory activity from the South China Sea soft coral *Sinularia* sp. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*. 2022;18:1696-1706. doi:10.3762/bjoc.18.180
23. Nugroho I, Putri N, Evelyn J, et al. Tinjauan Kritis Kemampuan Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FTIR) dalam Analisis dan Karakterisasi Senyawa Obat. *Jurnal Ilmiah Wahana Pendidikan*. 2024;2024(15):332-344. doi:10.5281/zenodo.13777154
24. Rodrigues IG, Miguel MG, Mnif W. A brief review on new naturally occurring cembranoid diterpene derivatives from the soft corals of the genera *Sarcophyton*, *Sinularia*, and *Lobophytum* since 2016. *Molecules*. 2019;24(4). doi:10.3390/molecules24040781
25. Yuan XL, Mao XX, Du YM, Yan PZ, Hou XD, Zhang ZF. Anti-tumor activity of cembranoid-type diterpenes isolated from *Nicotiana tabacum* L. *Biomolecules*. 2019;9(2). doi:10.3390/biom9020045
26. Hegazy MEF, Elshamy AI, Mohamed TA, et al. Cembrene diterpenoids with ether linkages from *sarcophyton ehrenbergi*: An anti-proliferation and molecular-docking assessment. *Mar Drugs*. 2017;15(6). doi:10.3390/md15060192
27. Collins MA, Yan W, Sebolt-Leopold JS, Pasca Di Magliano M. Mapk Signaling Is Required for Dedifferentiation of Acinar Cells and Development of Pancreatic

Intraepithelial Neoplasia in Mice.

Published online 2014. doi:10.1053/j