

## KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT atas limpahan rahmat dan hidayahNya, penelitian dan penulisan naskah disertasi yang berjudul “Efek Antimetastasis Isolat Rimpang *Etilingera alba* A.D. Poulsen terhadap Migrasi Sel dan Ekspresi Gen *CD44* dan *FAK* pada Lini Sel Kanker Payudara MDA-MB-231” dapat diselesaikan.

Penulis menyampaikan ucapan terima kasih dan penghargaan setinggi-tingginya kepada Ibu Prof. Dr. apt Ajeng Diantini, M.Si sebagai Ketua Promotor, Bapak Prof. Dr. Sahidin, M.Si dan Bapak Dr.dr. Mohammad Ghazali, M.Sc sebagai Anggota Promotor yang telah membantu dengan segenap waktu, tenaga dan pikiran dalam memberikan bimbingan, arahan, motivasi dan saran selama penelitian dan penulisan disertasi ini.

Teristimewa untuk kedua orang tua penulis, Bapak dan Ibu (rahimahullah) yang semasa hidup beliau senantiasa mencurahkan kasih sayang yang tak kenal lelah dan batas waktu serta selalu mengiringi langkah kami dengan doa, semoga Allah membalas kebaikan bapak dan ibu dengan surgaNYa, Aamiin.

Ucapan terima kasih juga penulis sampaikan kepada

1. Rektor Universitas Padjadjaran, Ibu Prof Rina Indriastuti, SE, M.SIE
2. Ibu Prof. Dr. apt. Ajeng Diantini, M.Si selaku Dekan dan seluruh staf Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran atas dukungannya.
3. Ibu Prof .Dr.rer.nat. apt. Anis Yohana Chaerunisa selaku Ketua Prodi Doktor Ilmu Farmasi beserta staf atas arahan dan bimbingannya.
4. Bapak Prof. Dr. apt. Anas Subarnas, M.Sc, Ibu Dr. Euis Julaeha, M.Si dan Ibu Riezki Amaliah, M.Si., Ph. D selaku tim penguji yang telah memberi masukan dan saran kepada peneliti selama penelitian hingga disertasi ini dapat disusun.
5. Bapak Prof. Dr. Ruslin, M.Si selaku Dekan dan seluruh staf Fakultas Farmasi Universitas Halu Oleo atas dukungannya selama penulis menyelesaikan studi Program Doktor.

6. Ibu riezki Amaliah, M.Si.,Ph.D selaku Kepala Laboratorium Biologi Sel dan Molekuler Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran beserta staf yang telah banyak membantu penulis dalam melaksanakan penelitian.
7. Ibu Dr. Irnawati, M.Si selaku Kepala Laboratorium Fakultas Farmasi Universitas Halu Oleo beserta staf yang telah banyak membantu penulis selama melaksanakan penelitian.
8. Suami tercinta dr. Amry Ady Haris, M.Kes atas segala doa, kesabaran dan semangat yang selalu diberikan sehingga penulis dapat menyelesaikan studi doktor ini serta anak-anak kami tersayang, Dzaky Adiwangsa Amry dan Aisyah Nadhifah Amry atas dukungan dan doanya yang tulus untuk Ibu.
9. Kakak tercinta dan keluarga besar di Kendari dan Makassar atas semua kebaikan dan doa yang telah diberikan.
10. Team *Support system* terbaik, yayan, mas agung, julian, ilyas, fathel, musnina, tary dan shienny atas segala bantuan, kebaikan, semangat, motivasi dan doa yang tulus kepada penulis.
11. Rekan-rekan di Program Studi Doktor Ilmu Farmasi Universitas Padjadjaran, khususnya Angkatan 2019 atas kebersamaan dan dukungannya selama penulis menyelesaikan program doktor ini serta semua pihak yang turut membantu dalam pembuatan disertasi ini yang Namanya tidak bisa penulis sebutkan satu persatu.

Akhir kata, penulis menyadari bahwa buku disertasi ini masih jauh dari sempurna, untuk itu saran dan masukan yang membangun sangat penulis harapkan. Semoga hasil penelitian ini memberi mamfaat untuk pengembangan ilmu pengetahuan.

Jatinangor, Agustus 2022

Penulis

## DAFTAR ISI

LEMBAR PENGESAHAN .....	i
ABSTRAK .....	ii
ABSTRACT .....	iv
PEDOMAN PENGGUNAAN TESIS/DISERTASI .....	vi
KATA PENGANTAR .....	vii
DAFTAR ISI .....	ix
DAFTAR GAMBAR .....	xi
DAFTAR TABEL .....	xv
DAFTAR LAMPIRAN .....	xvi
BAB I PENDAHULUAN .....	1
I.1 Latar Belakang .....	1
I.2 Rumusan Masalah .....	6
I.3 Tujuan Penelitian .....	7
I.4 Kegunaan Penelitian .....	7
BAB II KAJIAN PUSTAKA, KERANGKA PEMIKIRAN, DAN HIPOTESIS ....	8
II.1 Kajian Pustaka .....	8
II.2 Kerangka Pemikiran .....	58
II.3 Premis .....	61
II.4 Hipotesis .....	64
BAB III METODOLOGI .....	65
III.1. Penyiapan Bahan Tumbuhan .....	65
III.2 Alat dan Bahan .....	65
III.3. Tahapan Isolasi Senyawa Metabolit Sekunder .....	67
III.4 Penentuan Struktur Senyawa Metabolit Sekunder .....	69
III.5 Uji Aktivitas Antikanker .....	75
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN .....	82
IV1 Hasil Determinasi .....	82
IV2 Isolasi Senyawa Metabolit Sekunder .....	82
IV3 Penentuan Struktur Isolat .....	88
IV4 Aktivitas Antikanker .....	155
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN .....	173
V.1 Kesimpulan .....	173

V.2. Saran .....	173
DAFTAR PUSTAKA .....	175
LAMPIRAN.....	183

## DAFTAR GAMBAR

Gambar II. 1. Tumbuhan <i>Etingera alba</i> ; (a) habitus; (b) rimpang dan buah .....	9
Gambar II. 2. Fenolik dari spesies <i>Etingera</i> .....	13
Gambar II. 3. Fenolik dari spesies <i>Etingera</i> (lanjutan) .....	13
Gambar II. 4. Diaryheptanoid dari spesies <i>Etingera</i> .....	14
Gambar II. 5. Flavonoid dari spesies <i>Etingera</i> .....	15
Gambar II. 6. Flavonoid dari spesies <i>Etingera</i> (lanjutan) .....	17
Gambar II. 7. Alkaloid dari spesies <i>Etingera</i> .....	19
Gambar II. 8. Terpenoid dari <i>Etingera</i> spesies .....	19
Gambar II. 9. Karakteristik sel kanker ( <i>Hallmark of Cancer</i> ).....	43
Gambar II. 10. Gambaran umum kaskade metastasis .....	48
Gambar II. 11. Jalur Signal CD44 dalam Invasi Sel Kanker (Ouhtit et.al, 2018). 53	
Gambar II. 12. Struktur FAK (Sulzmaier et.al., 2014).....	55
Gambar II. 13. Fungsi Stroma yang diregulasi oleh Focal Adhesion Kinase .....	56
Gambar II. 14. Kerangka pemikiran.....	60
Gambar III. 1. Skema isolasi senyawa metabolit sekunder dari rimpang <i>E. alba</i>	69
Gambar IV. 1 (a) Sampel rimpang <i>E. alba</i> ; (b) simplisia kering; (c) ekstrak	83
Gambar IV. 2. Kromatogram Ekstrak; (1) heksan:etilasetat (9:1), (2) heksan:etilasetat (5:5); (a) UV Short 254 nm; (b) Penampak noda CeSO <sub>4</sub> .....	84
Gambar IV. 3. Kromatogram Fraksi A-F; fasa gerak: n-heksan:etilasetat (5:5);	86
Gambar IV. 4. Kromatogram Isolat Murni; fasa gerak: (1) n-heksan:etilasetat (8:2); (1) n-heksan:aseton:etilasetat (7:2:1); (3) n-heksan:kloroform:aseton (7:2:1); (a) UV Short 254 nm; (b) UV Long 366 nm; (c) Penampak Noda CeSO <sub>4</sub> .....	87
Gambar IV. 5. Struktur isolat dari ekstrak etanol rimpang <i>E. alba</i> .....	89
Gambar IV. 6. Hasil pengukuran Spektroskopi FT-IR isolat <b>1</b> .....	90
Gambar IV 7. Hasil pengukuran Spektroskopi <sup>13</sup> C NMR DEPT isolat <b>1</b> (Joel, 500 MHz) .....	91
Gambar IV. 8. Hasil pengukuran Spektroskopi <sup>1</sup> H NMR isolat <b>1</b> (Joel, 500 MHz)	92

Gambar IV. 9. Struktur isolat <b>1</b> .....	94
Gambar IV. 10. Hasil pengukuran Spektroskopi Massa isolat <b>1</b> .....	95
Gambar IV. 11. Fragmentasi ion molekul dari isolat <b>1</b> .....	96
Gambar IV. 12. Hasil pengukuran Spektroskopi FT-IR isolat <b>2</b> .....	96
Gambar IV. 13. Hasil pengukuran Spektroskopi $^{13}\text{C}$ NMR DEPT isolat <b>2</b> .....	98
Gambar IV. 14. Hasil pengukuran Spektroskopi $^1\text{H}$ NMR isolat <b>2</b> .....	99
Gambar IV. 15. Struktur isolat <b>2</b> .....	102
Gambar IV. 16. Hasil pengukuran Spektroskopi Massa isolat <b>2</b> .....	102
Gambar IV. 17. Fragmentasi ion molekul dari isolat <b>2</b> .....	103
Gambar IV. 18. Hasil pengukuran Spektroskopi FT-IR isolat <b>3</b> .....	104
Gambar IV. 19. Hasil pengukuran Spektroskopi $^{13}\text{C}$ NMR DEPT isolat <b>3</b> .....	105
Gambar IV. 20. Hasil pengukuran Spektroskopi $^1\text{H}$ NMR isolat <b>3</b> .....	106
Gambar IV. 21. Struktur isolat <b>3</b> .....	108
Gambar IV. 22. Hasil pengukuran Spektroskopi Massa isolat <b>3</b> .....	109
Gambar IV. 23. Fragmentasi ion molekul dari isolat <b>3</b> .....	109
Gambar IV. 24. Hasil pengukuran Spektroskopi FT-IR isolat <b>4</b> .....	110
Gambar IV. 25. Hasil pengukuran Spektroskopi $^{13}\text{C}$ NMR DEPT isolat <b>4</b> .....	112
Gambar IV. 26. Hasil pengukuran Spektroskopi $^1\text{H}$ NMR isolat <b>4</b> .....	112
Gambar IV. 27. Struktur isolat <b>4</b> .....	115
Gambar IV. 28. Hasil pengukuran Spektroskopi Massa isolat <b>4</b> .....	116
Gambar IV. 29. Fragmentasi ion molekul dari isolat <b>4</b> .....	116
Gambar IV. 30. Hasil pengukuran Spektroskopi FT-IR isolat <b>5</b> .....	117
Gambar IV. 31. Hasil pengukuran Spektroskopi $^{13}\text{C}$ NMR DEPT senyawa <b>5</b> ..	119
Gambar IV. 32. Hasil pengukuran Spektroskopi $^1\text{H}$ NMR isolat <b>5</b> .....	120
Gambar IV. 33. Struktur isolat <b>5</b> .....	122
Gambar IV. 34. Hasil pengukuran Spektroskopi Massa isolat <b>5</b> .....	123
Gambar IV. 35. Fragmentasi ion molekul dari isolat <b>5</b> .....	123
Gambar IV. 36. Hasil pengukuran Spektroskopi FT-IR isolat <b>6</b> .....	124
Gambar IV. 37. Hasil pengukuran Spektroskopi $^{13}\text{C}$ NMR DEPT isolat <b>6</b> .....	126

Gambar IV. 38. Hasil pengukuran Spektroskopi $^1\text{H}$ NMR isolat 6.....	127
Gambar IV. 39. Struktur isolat 6.....	129
Gambar IV. 40. Hasil pengukuran Spektroskopi Massa isolat 6 .....	130
Gambar IV. 41. Fragmentasi ion molekul dari isolat 6.....	130
Gambar IV. 42. Hasil pengukuran Spektroskopi FT-IR isolat 7.....	131
Gambar IV. 43. Hasil pengukuran Spektroskopi $^{13}\text{C}$ NMR DEPT isolat 7 .....	132
Gambar IV. 44. Hasil pengukuran Spektroskopi $^1\text{H}$ NMR isolat 7.....	133
Gambar IV. 45. Struktur isolat 7.....	135
Gambar IV. 46. Hasil pengukuran Spektroskopi Massa isolat 7 .....	135
Gambar IV. 47. Fragmentasi ion molekul dari isolat 7.....	136
Gambar IV. 48. Hasil pengukuran Spektroskopi FT-IR isolat 8.....	137
Gambar IV. 49. Hasil pengukuran Spektroskopi $^{13}\text{C}$ NMR DEPT isolat 8 .....	138
Gambar IV. 50. Hasil pengukuran Spektroskopi $^1\text{H}$ NMR isolat 8.....	139
Gambar IV. 51. Struktur isolat 8.....	141
Gambar IV. 52. Hasil pengukuran Spektroskopi Massa isolat 8 .....	141
Gambar IV. 53. Fragmentasi ion molekul dari isolat 8.....	142
Gambar IV. 54. Hasil pengukuran Spektroskopi FT-IR isolat 9.....	143
Gambar IV. 55. Hasil pengukuran Spektroskopi $^{13}\text{C}$ NMR DEPT isolat 9 .....	144
Gambar IV. 56. Hasil pengukuran Spektroskopi $^1\text{H}$ NMR isolat 9.....	145
Gambar IV. 57. Struktur isolat 9.....	147
Gambar IV. 58. Hasil pengukuran Spektroskopi Massa isolat 9 .....	148
Gambar IV. 59. Fragmentasi ion molekul dari isolat 9.....	148
Gambar IV. 60. Hasil pengukuran Spektroskopi FT-IR isolat 10.....	149
Gambar IV. 61. Hasil pengukuran Spektroskopi $^{13}\text{C}$ NMR DEPT isolat 10 .....	151
Gambar IV. 62. Hasil pengukuran Spektroskopi $^1\text{H}$ NMR isolat 10.....	152
Gambar IV. 63. Struktur isolat 10.....	153
Gambar IV. 64. Hasil pengukuran Spektroskopi Massa isolat 10 .....	154
Gambar IV. 65. Fragmentasi ion molekul dari isolat 10.....	155

Gambar IV.66. Grafik penghambatan ekstrak, fraksi <i>E. alba</i> dan cisplatin terhadap sel kanker payudara MDA-MB-231.....	157
Gambar IV. 67. Grafik Nilai IC50 ekstrak, fraksi <i>E. alba</i> dan cisplatin terhadap sel kanker payudara MDA-MB-231.....	158
Gambar IV.68 Grafik pertumbuhan sel kanker payudara MDA-MB-231 terhadap penambahan isolat dan cisplatin .....	159
Gambar IV.69.Grafik Nilai IC50 isolat dan cisplatin terhadap sel kanker payudara MDA-MB-231 .....	160
Gambar IV.70 Aktivitas isolat rimpang <i>E.alba</i> terhadap migrasi sel kanker payudara MDA-MB-231 .....	163
Gambar IV. 71. Aktivitas isolat terhadap migrasi sel kanker payudara MDA-MB-231.....	164
Gambar IV. 72. Aktivitas isolat rimpang <i>E. alba</i> terhadap metastasis CD44 sel MDA-MB-231 .....	168
Gambar IV. 73. Aktivitas isolat rimpang <i>E. alba</i> terhadap metastasis FAK sel MDA-MB-231 .....	169



## DAFTAR TABEL

Tabel II. 1. Nilai Konstanta Dielektrik Pelarut.....	28
Tabel II. 2. Fasa Diam dan Fasa Gerak dalam Kromatografi.....	29
Tabel II. 3. Subtipe kanker payudara .....	47
Tabel IV. 1. Isolat-isolat dari ekstrak etanol rimpang <i>E. alba</i> .....	88
Tabel IV. 2. Informasi Gugus Fungsi berdasarkan Spektroskopi FT-IR Isolat 1 .	91
Tabel IV. 3. Data NMR Isolat 1.....	94
Tabel IV. 4. Informasi Gugus Fungsi berdasarkan Spektroskopi FT-IR Isolat 2 .	97
Tabel IV. 5. Data NMR Isolat 2 .....	101
Tabel IV. 6. Informasi Gugus Fungsi berdasarkan Spektroskopi FT-IR Isolat 3	104
Tabel IV. 7. Data NMR Isolat 3.....	107
Tabel IV. 8. Informasi Gugus Fungsi berdasarkan Spektroskopi FT-IR Isolat 4 .....	111
Tabel IV. 9. Data NMR Isolat 4.....	114
Tabel IV.10. Informasi Gugus Fungsi berdasarkan Spektroskopi FT-IR Isolat 5	118
Tabel IV. 11. Data NMR Isolat 5.....	121
Tabel IV. 12. Informasi Gugus Fungsi berdasarkan Spektroskopi FT-IR Isolat 6	125
Tabel IV. 13. Data NMR Isolat 6 .....	128
Tabel IV. 14. Informasi Gugus Fungsi berdasarkan Spektroskopi FT-IR Isolat 7	131
Tabel IV. 15. Data NMR Isolat 7 .....	134
Tabel IV.16. Informasi Gugus Fungsi berdasarkan Spektroskopi FT-IR Isolat 8	137
Tabel IV.17. Data NMR Isolat 8.....	140
Tabel IV.18. Informasi Gugus Fungsi berdasarkan Spektroskopi FT-IR Isolat 9	143
Tabel IV.19. Data NMR Isolat 9.....	146
Tabel IV.20. Informasi Gugus Fungsi berdasarkan Spektroskopi FT-IR Isola 10 .....	150
Tabel IV. 21. Data NMR Isolat 10 .....	153

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Lokasi Pengambilan Sampel .....	183
Lampiran 2. Determinasi Tanaman.....	184
Lampiran 3. Ekstraksi .....	184
Lampiran 4. Fraksinasi dan Pemurnian.....	186
Lampiran 5. Data Statistik.....	187

s