

**SENYAWA ANTIKANKER DARI ALGA COKLAT *Turbinaria decurrents*  
Bory DAN *Sargassum polycystum* ASAL PULAU DUTUNGAN  
SULAWESI SELATAN**

**ANTICANCER COMPOUNDS OF BROWN ALGAE *Turbinaria*  
*decurrents* Bory AND *Sargassum polycystum* FROM THE ISLAND OF  
DUTUNGAN SOUTH SULAWESI**

**FITRIYANTI JUMAETRI SAMI**

**H013171002**



**SEKOLAH PASCASARJANA  
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2021**

**SENYAWA ANTIKANKER DARI ALGA COKLAT *Turbinaria decurrentis*  
Bory DAN *Sargassum polycystum* ASAL PULAU DUTUNGAN  
SULAWESI SELATAN**

Disertasi

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Memperoleh Gelar Doktor

Program Studi

Ilmu Kimia

Disusun dan diajukan oleh

FITRIYANTI JUMAETRI SAMI

Kepada

**PROGRAM PASCASARJANA  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2021**

DISERTASI

SENYAWA ANTIKANKER DARI ALGA COKLAT *Turbinaria decurrentis*  
Bory dan *Sargassum polycystum* ASAL PULAU DUTUNGAN  
SULAWESI SELATAN

Disusun dan diajukan oleh

FITRIYANTI JUMAETRI SAMI  
Nomor Pokok : H013171002

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Disertasi  
pada tanggal 9 Agustus 2021  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui

Ko...isi Penasehat

  
Prof. Dr. Nünuk Hariani Soekamto, MS  
Promotor

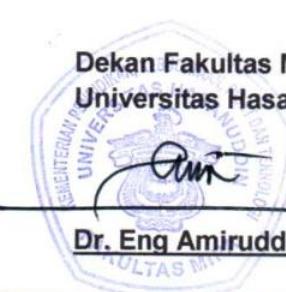
  
Dr. Firdaus, MS  
Ko-Promotor

  
ASSOC. PROF. DR JALIFAH LATIP  
School of Chemical Sciences  
and Food Technology  
Universiti Kebangsaan Malaysia  
Prof. Dr. Jalifah Latip  
Ko-Promotor

Ketua Program Studi S3  
Ilmu Kimia

  
Prof. Dr. Ahyar Ahmad

Dekan Fakultas MIPA  
Universitas Hasanuddin

  
Dr. Eng Amiruddin, M.Si

## **PERNYATAAN KEASLIAN DISERTASI**

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Fitriyanti Jumaetri Sami  
Nomor Mahasiswa : H013171002  
Program Studi : S3-Ilmu Kimia

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa disertasi yang saya tulis ini benar-benar hasil karya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan sebagian atau keseluruhan disertasi ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 9 Agustus 2021

Yang menyatakan



## PRAKATA

Puji syukur kehadirat Allah SWT yang telah memberikan kita nikmat iman, rahmat, taufik serta inayahnya sehingga alhamdulillah penulis dapat menyelesaikan penulisan disertasi penelitian. Sholawat dan salam kita haturkan kepada junjungan kita sang reformasi, nabi besar Muhammad SAW, yang telah membimbing kita sebagai umatnya dari alam kegelapan menuju alam yang terang benderang.

Selanjutnya penulis mengucapkan terima kasih dan penghargaan tak terhingga kepada promotor Prof. Dr. Nunuk Hariani Soekamto., MS, co-promotor Dr. Firdaus., MS, dan Prof. Dr. Jalifah Latip atas keihlasan meluangkan waktu dalam memberikan saran, bimbingan dan motivasinya hingga penulis dapat menyelesaikan disertasi. Terima kasih juga penulis khaturkan kepada tim penguji/penilai Prof. Ahyar Ahmad., Ph.D, Dr. Nursiah La Nafie., M.Sc, Dr. Paulina Taba., M.Phil selaku penguji internal, dan Prof. Dr. Unang Supratman., MS sebagai penguji eksternal atas petunjuk dan saran dalam penyempurnaan disertasi ini.

Ucapan terima kasih juga penulis sampaikan kepada Ketua Yayasan Al-Marisah Madani apt, Drs. H. Sahibuddin A. Gani dan apt, Dra. Hj. Aisyah Fatmawaty, M.Si, Ketua Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Makassar Dr. Nursamsiar, M.Si atas rekomendasi untuk melanjutkan pendidikan doktor.

Pada kesempatan ini penulis menyampaikan ucapan terima kasih yang setinggi-tingginya kepada:

1. Direktorat Pendidikan Tinggi Kementerian Pendidikan dan Kebudayaan atas bantuan beasiswa BPPDN 2017, beasiswa PKPI 2019, dan hibah disertasi doktor yang diberikan selama pendidikan program Doktor Ilmu Kimia, Sekolah Pascasarjana Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Hasanuddin,
2. Prof. Dr. Dwia Aries Tina Pulubuhu, M.A selaku rektor Universitas Hasanuddin yang telah memberikan kesempatan bagi penulis untuk menempuh pendidikan Doktor di Universitas Hasanuddin,
3. Dr. Eng. Amiruddin, M.Si sebagai dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam yang telah memberikan kesempatan bagi penulis untuk mengikuti program Doktor Ilmu Kimia, Sekolah Pascasarjana Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Hasanuddin,
4. Prof. Ahyar Ahmad, Ph.D selaku ketua program studi S3 Ilmu Kimia Universitas Hasanuddin yang telah memberikan pelayanan yang baik selama penulis menempuh pendidikan,
5. Prof. Tatsufumi Okino atas bimbingannya selama penulis mengikuti program PKPI tahun 2019 di Faculty of Environmental Earth Science (EES) Hokkaido University,
6. Staf pengajar prodi S3 Ilmu Kimia yang telah memberikan bekal ilmu yang bermanfaat bagi penulis selama menempuh pendidikan,

7. Seluruh staf dan dosen di lingkungan Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Makassar yang telah memberi dukungannya,
8. Rekan-rekan seperjuangan program S3 Ilmu Kimia angkatan 2016, 2018, dan 2019. Khususnya angkatan 2017 yaitu Dr. apt. Ajeng Kurniati Roddu, M.Kes dan Iwan Dini, S.Si., M.Si atas segala bantuan, motivasi, dan kebersamaan yang telah terjalin,
9. Rekan-rekan tim peneliti S1, S2, dan S3 di Laboratorium Kimia Organik FMIPA UNHAS atas bantuan dan kerjasama selama penulis melakukan penelitian di Laboratorium,
10. Ibu Kartini, S.Pi, ibu Andi Asvianti, bapak Suardi, dan bapak Irsan atas segala bantuan dan layanan yang baik.

Penulis juga menyampaikan rasa hormat dan penghargaan kepada kedua orang tua penulis ayahanda Aiptu. Mohammad Ola Sami dan ibunda Mislini serta ayah mertua H. Ibnu Hajar (Almarhum) dan ibunda mertua Hj. Nadira Mangenre yang telah mendidik dan menjadi motivator sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan disertasi. Tak lupa kepada suami apt. Syamsu Nur, S.Farm., M.Sc yang senantiasa memberikan bantuan dan dukungan tak terhingga, untuk anak kami tercinta Khanza Rasyuqa Syam dan Khaira Yamaseei Syam terima kasih sudah menemani dengan segala keceriannya. Kepada saudara kakak dan adik serta ipar terima kasih atas dukungan dan doa yang telah diberikan.

Tak lupa kepada semua pihak yang telah banyak membantu mengeluarkan tenaga dan pikiran namun tidak sempat dituliskan satu per

satu, penulis menyampaikan rasa hormat dan terima kasih semoga Allah SWT membalas segala kebaikannya.

Penulis menyadari bahwa disertasi ini masih belum sempurna. Maka penulis mengharapkan masukan dan kritikan dari semua pihak agar disertasi ini dapat bermanfaat dan berkontribusi pada perkembangan ilmu pengetahuan. Terima kasih

Makassar, 9 Agustus 2021

Penulis,

Fitriyanti Jumaetri Sami

## ABSTRAK

Fitriyanti Jumaetri Sami. Senyawa antikanker dari alga coklat *Turbinaria decurrents* Bory dan *Sargassum polycystum* asal pulau Dutungan Sulawesi Selatan (dibimbing oleh Nunuk Hariani Soekamto, Firdaus, dan Jalifah Latip).

Isolasi metabolit sekunder antikanker dari alga coklat *Turbinaria decurrents* Bory dan *Sargassum polycystum* yang diperoleh dari pulau Dutungan Sulawesi Selatan telah dilakukan. Penelitian ini bertujuan untuk mengkarakterisasi metabolit sekunder, menguji potensinya sebagai antikanker terhadap sel MCF-7, H-460, dan sel normal vero, serta mengetahui mekanisme senyawa dalam menghambat protein HER secara *in silico*. Metode penelitian meliputi preparasi sampel, ekstraksi dengan cara maserasi bertingkat, fraksinasi, dan pemurnian. Struktur molekul ditentukan berdasarkan hasil analisis data spektroskopi: FT-IR, MS, dan NMR. Bioaktivitas senyawa antikanker diuji melalui uji sitotoksik secara *in vitro* menggunakan metode MTT (mikrotetrazolium). Pada penelitian ini, senyawa yang diperoleh dari *Turbinaria decurrents* Bory yaitu asam galat (**A**), kuersetin (**B**), phloroglusinol (**C**),  $\beta$ -sitosterol (**D**), 2-etoksikarbonil- $2\beta$ -hidroksi-A-nor-koles-5-en-4-on (ECHC) (**E**), kolesterol (**F**), antrakuinon (**G**), dan kumarin (**H**); sedangkan dari *Sargassum polycystum* diperoleh senyawa fukosterol. Senyawa-senyawa ini baru pertama kali ditemukan pada spesies tersebut. Hasil uji bioaktivitas terhadap sel MCF-7 dan H-460 menunjukkan senyawa (**A**) memiliki aktivitas yang lebih kuat dibandingkan senyawa lainnya tetapi masih rendah daripada kontrol positif (doxorubicin). Data hasil uji sel vero diperoleh senyawa **A**, **C**, **E**, **F**, dan fukosterol menunjukkan aktivitas lemah, sedangkan senyawa **H** bersifat tidak aktif dalam menghambat sel vero. Data tersebut mengindikasikan bahwa, aktivitas senyawa sangat selektif menghambat sel kanker dibandingkan sel normal. Empat senyawa yang dilakukan *docking* secara molekuler yakni 2-etoksikarbonil- $2\beta$ -hidroksi-A-nor-koles-5-en-4-on, asam galat, kuersetin, dan fukosterol masing-masing dapat menghambat aktivitas protein HER melalui pembentukan ikatan hidrogen dan hidrofobik pada protein HER sehingga berpotensi sebagai antikanker.

Kata kunci: *Turbinaria decurrents* Bory, *Sargassum polycystum*, metabolit sekunder, sel MCF-7, sel H-460, sel vero, *molecular docking*

## ABSTRACT

Fitriyanti Jumaetri Sami. Anticancer compounds of brown algae *Turbinaria decurrens* Bory and *Sargassum polycystum* from the Island of Dutungan South Sulawesi (Supervised by Nunuk Hariani Soekamto, Firdaus, and Jalifah latip).

The investigation of anticancer secondary metabolites from brown algae *Turbinaria decurrens* Bory and *Sargassum polycystum* from Dutungan Island, South Sulawesi has been done. This study aims to characterize secondary metabolites, test their potential as an anticancer against MCF-7, H-460, vero cells, and to find out which compounds inhibit HER protein using the in silico method. The research method includes sample preparation, extraction with multilevel maceration, fractionation, and purification. The elucidation structure of the compound was determined based on the results of the analysis of spectroscopic data: FT-IR, MS, and NMR. The bioactivity of anticancer compounds was tested by in vitro cytotoxic assay using the MTT method (microtетrazolium). In this study, the compounds obtained from *Turbinaria decurrens* Bory were gallic acid (**A**), quercetin (**B**), phloroglucinol (**C**),  $\beta$ -sitosterol (**D**), 2-ethoxycarbonyl- $2\beta$ -hydroxy-A-nor-choles-5-en-4-on (ECHC) (**E**), cholesterol (**F**), anthraquinone (**G**), and coumarin (**H**); while from *Sargassum polycystum* fukosterol compounds were obtained. This is the first time these compounds have been discovered in this species. The results of the bioactivity test on MCF-7 and H-460 cells showed that compound (**A**) had stronger activity than other compounds but still had low positive control (doxorubicin). The data from the vero cell test showed that compounds **A**, **C**, **E**, **F**, and fukosterol showed weak activity, while compound **H** was inactive in inhibiting vero cells. These data indicate that the compound activity is very selective to inhibiting cancer cells compared to normal cells. The four compounds that were docking molecularly, namely 2-ethoxycarbonyl- $2\beta$ -hydroxy-A- nor-choles-5-en-4-on, gallic acid, quercetin, and fukosterol, each of which could inhibit the activity of HER proteins by ordering hydrogen and hydrophobic bonds to HER proteins so that they act as anticancer.

Keywords: *Turbinaria decurrens* Bory, *Sargassum polycystum*, secondary metabolites, MCF-7 cells, H-460 cells, vero cells, molecular docking

## DAFTAR ISI

	halaman
PRAKATA .....	i
ABSTRAK .....	v
ABSTRACT .....	vi
DAFTAR ISI .....	vii
DAFTAR TABEL .....	xi
DAFTAR GAMBAR .....	xiv
DAFTAR LAMPIRAN .....	xii
DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN .....	xvi
BAB I PENDAHULUAN .....	1
A. Latar Belakang .....	1
B. Rumusan Masalah .....	5
C. Tujuan Penelitian .....	5
D. Manfaat Penelitian .....	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA .....	7
A. Tinjauan Umum Alga Coklat .....	7
B. <i>Sargassum</i> .....	8
C. Metabolit sekunder <i>Sargassum</i> .....	8
1. Steroid .....	9
2. Fenolik .....	10
3. Terpenoid .....	10
4. Flavonoid .....	14

5. Alkaloid .....	14
6. Antrakuinon .....	15
D. Bioaktivitas Genus <i>Sargassum</i> .....	16
E. <i>Turbinaria</i> .....	18
F. Metabolit Sekunder <i>Turbinaria</i> .....	18
1. Steroid .....	19
2. Fenolik .....	20
3. Terpenoid .....	20
4. Flavonoid .....	21
G. Bioaktivitas Genus <i>Turbinaria</i> Bory.....	21
H. Sitotoksik Antikanker .....	22
I. <i>Docking</i> .....	24
1. Ikatan kovalen .....	25
2. Ikatan ion .....	26
3. Interaksi ion-dipol dan dipol-dipol .....	26
4. Ikatan hidrogen .....	26
5. Ikatan Van der Waals .....	27
6. Ikatan hidrofobik .....	27
J. Tahap biogenesis metabolit sekunder .....	28
1. Jalur biogenesis phloroglucinol .....	28
2. Jalur biogenesis asam galat .....	29
3. Jalur biogenesis kuersetin .....	31
4. Jalur biogenesis antrakuinon .....	33

5. Jalur biogenesis kumarin .....	34
6. Jalur biogenesis 2-etoksikarbonil- $2\beta$ -hidroksi-A-nor-koles-5-en-4-on (EHC) .....	34
7. Jalur biogenesis $\beta$ -sitosterol, kolesterol, dan fukosterol .....	35
K. Kerangka Pikir Penelitian dan Hipotesis .....	37
1. Kerangka pikir .....	37
2. Hipotesis .....	40
BAB III. METODE PENELITIAN .....	41
A. Desain Penelitian .....	41
B. Waktu dan Tempat Penelitian .....	41
C. Alat dan Bahan .....	42
D. Prosedur Kerja .....	43
1. Pengambilan dan preparasi sampel .....	43
2. Ekstraksi sampel .....	44
3. Uji spesifik golongan senyawa metabolit sekunder .....	44
4. Uji toksisitas dengan metode BSLT ( <i>Brine Shrimp Lethality Test</i> ) .....	44
5. Isolasi sampel .....	46
6. Penentuan struktur senyawa hasil isolasi .....	47
7. Uji aktivitas terhadap sel kanker .....	47
7.1 Penyiapan sel .....	47
7.2 Tahap panen sel dan peletakan sel pada plate .....	48
7.3 Pembuatan larutan sampel .....	48

7.4 Pemberian larutan MTT .....	48
8. Analisis <i>in silico</i> senyawa .....	49
8.1 Preparasi struktur ligan .....	49
8.2 Preparasi struktur makromolekul .....	45
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN .....	50
A. Pengambilan Sampel Alga Coklat <i>T. decurrens</i> Bory dan <i>S. polycystum</i> .....	50
B. Skrining Fitokimia Ekstrak <i>T. decurrens</i> Bory dan <i>S. polycystum</i> .....	52
C. Bioaktivitas Ekstrak <i>T. decurrens</i> Bory dan <i>S. polycystum</i> .....	53
1. Uji BSLT ( <i>Brine shrimp lethality test</i> ) .....	53
2. Uji antikanker ekstrak dan fraksi terhadap sel H-460 dan MCF-7 .....	54
D. Senyawa Hasil Isolasi dari <i>T. decurrens</i> Bory .....	57
1. Senyawa A .....	57
2. Senyawa B .....	60
3. Senyawa C .....	63
4. Senyawa D .....	64
5. Senyawa E .....	66
6. Senyawa F .....	69
7. Senyawa G .....	71
8. Senyawa H .....	73
E. Isolasi Senyawa Kimia dari Ekstrak Etil Asetat <i>S. polycystum</i> ....	75
F. Senyawa Hasil Isolasi dari <i>S. polycystum</i> .....	76

1. Fukosterol .....	76
G. Bioaktivitas <i>in vitro</i> dan <i>in silico</i> Senyawa Hasil Isolasi .....	78
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN .....	88
A. Kesimpulan .....	88
B. Saran .....	89
DAFTAR PUSTAKA .....	90

## DAFTAR TABEL

<b>No</b>		<b>halaman</b>
1.	Senyawa steroid pada genus <i>Sargassum</i> .....	11
2.	Bioaktivitas senyawa dan ekstrak dari genus <i>Sargassum</i> .....	17
3.	Bioaktivitas senyawa dan ekstrak dari genus <i>Turbinaria</i> .....	22
4.	Skrining fitokimia ekstrak alga coklat .....	52
5.	Hasil uji BSLT ekstrak alga coklat .....	54
6.	Data NMR senyawa <b>A</b> .....	59
7.	Data NMR senyawa <b>B</b> .....	61
8.	Data NMR senyawa <b>C</b> .....	63
9.	Data NMR senyawa <b>D</b> .....	66
10.	Data NMR senyawa <b>E</b> .....	68
11.	Data NMR senyawa <b>F</b> .....	70
12.	Data NMR senyawa <b>G</b> .....	73
13.	Data NMR senyawa <b>H</b> .....	74
14.	Prediksi profil senyawa <i>Sargassum polycystum</i> .....	76
15.	Data NMR senyawa fukosterol .....	77
16.	Aktivitas sitotoksik senyawa hasil isolasi .....	79
17.	Hasil docking senyawa dan ligan standar pada protein HER ....	85

## DAFTAR GAMBAR

<b>No</b>		<b>halaman</b>
1.	<i>S. polycystum</i> .....	8
2.	Struktur senyawa steroid pada genus <i>Sargassum</i> .....	9
3.	Struktur senyawa fenolik pada genus <i>Sargassum</i> .....	10
4.	Struktur senyawa terpenoid pada genus <i>Sargassum</i> .....	13
5.	Struktur senyawa flavonoid pada genus <i>Sargassum</i> .....	14
6.	Struktur senyawa alkaloid pada genus <i>Sargassum</i> .....	15
7.	Struktur senyawa antrakuinon pada genus <i>Sargassum</i> .....	16
8.	<i>T. decurrents</i> Bory.....	18
9.	Struktur senyawa steroid pada genus <i>Turbinaria</i> .....	19
10.	Struktur senyawa terpenoid pada genus <i>Turbinaria</i> .....	20
11.	Struktur senyawa flavonoid pada genus <i>Turbinaria</i> .....	21
12.	Struktur senyawa fenol pada genus <i>Turbinaria</i> .....	21
13.	Jalur biogenesis asam galat .....	30
14.	Jalur biogenesis kuersetin .....	32
15.	Jalur biogenesis antrakuinon .....	33
16.	Jalur biogenesis kumarin .....	34
17.	Jalur biogenesis 2-etoksikarbonil-2 $\beta$ -hidroksi-A-nor-koles-5-en-4-on .....	35
18.	Jalur biogenesis kolesterol, $\beta$ -sitosterol, dan fukosterol .....	36
19.	Bagan kerangka pikir penelitian .....	39
20.	Reseptor estrogen (3ERT) .....	49

21. Peta lokasi pengambilan sampel .....	50
22. Persentase sitotoksitas ekstrak <i>T. decurrents</i> Bory terhadap sel MCF-7 dan H-460 .....	55
23. Persentase sitotoksitas fraksi <i>S. polycystum</i> terhadap sel H-460 .....	56
24. Persentase sitotoksitas fraksi <i>S. polycystum</i> terhadap sel MCF-7 .....	57
25. Struktur asam galat .....	59
26. Korelasi HMBC, HSQC dan COSY dari kuersetin .....	61
27. Struktur phloroglusinol .....	64
28. Struktur $\beta$ -sitosterol .....	65
29. Struktur 2-etoksikarbonil- $2\beta$ -hidroksi-A-nor-koles-5-en-4-on (EHC) .....	66
30. Struktur kolesterol .....	71
31. Struktur antrakuinon .....	72
32. Struktur kumarin .....	75
33. Struktur fukosterol .....	78
34. Visualisasi interaksi hasil <i>docking</i> senyawa dan ligan standar pada protein HER .....	87

## DAFTAR LAMPIRAN

<b>No</b>		<b>halaman</b>
1.	Skema ekstraksi sampel alga coklat .....	100
2.	Bagan pemisahan dan pemurnian ekstrak etil asetat <i>T. decurrens</i> Bory.....	101
3.	Bagan pemisahan dan pemurnian ekstrak etil asetat <i>S. polycystum</i> .....	102
4.	Uji BSLT ekstrak <i>Turbinaria decurrens</i> Bory .....	103
5.	Uji BSLT ekstrak <i>Sargassum polycystum</i> .....	106
6.	Spektrum $^1\text{H}$ dan $^{13}\text{C}$ -NMR senyawa <b>A</b> .....	109
7.	Spektrum MS senyawa <b>A</b> .....	110
8.	Fragmentasi senyawa <b>A</b> .....	111
9.	Spektrum FT IR senyawa <b>A</b> .....	112
10.	Spektrum $^1\text{H}$ dan $^{13}\text{C}$ NMR senyawa <b>B</b> .....	113
11.	Spektrum HMBC senyawa <b>B</b> .....	114
12.	Spektrum HSQC senyawa <b>B</b> .....	115
13.	Spektrum COSY senyawa <b>B</b> .....	116
14.	Spektrum LCMS senyawa <b>B</b> .....	117
15.	Spektrum FT IR senyawa <b>B</b> .....	118
16.	Spektrum $^1\text{H}$ dan $^{13}\text{C}$ NMR senyawa <b>C</b> .....	119
17.	Spektrum FT IR senyawa <b>C</b> .....	120
18.	Spektrum $^1\text{H}$ dan $^{13}\text{C}$ NMR senyawa <b>D</b> .....	121

19. Spektrum $^1\text{H}$ dan $^{13}\text{C}$ NMR senyawa <b>E</b> .....	122
20. Spektrum $^1\text{H}$ dan $^{13}\text{C}$ NMR senyawa <b>F</b> .....	123
21. Spektrum 135 DEPT NMR senyawa <b>F</b> .....	124
22. Spektrum GC-MS senyawa <b>F</b> .....	125
23. Fragmentasi senyawa <b>F</b> .....	126
24. Spektrum FT IR senyawa <b>F</b> .....	127
25. Spektrum $^1\text{H}$ dan $^{13}\text{C}$ -NMR senyawa <b>G</b> .....	128
26. Spektrum GC-MS senyawa <b>G</b> .....	139
27. Fragmentasi senyawa <b>G</b> .....	130
28. Spektrum FT IR senyawa <b>G</b> .....	131
29. Spektrum $^1\text{H}$ dan $^{13}\text{C}$ -NMR senyawa <b>H</b> .....	132
30. Spektrum HMBC senyawa <b>H</b> .....	133
31. Spektrum GC-MS senyawa <b>H</b> .....	134
32. Fragmentasi senyawa <b>H</b> .....	135
33. Spektrum FT IR senyawa <b>H</b> .....	136
34. Spektrum $^1\text{H}$ dan $^{13}\text{C}$ -NMR senyawa fukosterol .....	137
35. Spektrum DEPT 135 NMR senyawa fukosterol .....	138
36. Spektrum FT-IR senyawa fukosterol .....	139
37. Hasil perhitungan $\text{IC}_{50}$ Isolat terhadap sel paru-paru H-460	140
38. Hasil perhitungan $\text{IC}_{50}$ isolat terhadap sel MCF-7 .....	150
39. Hasil perhitungan $\text{IC}_{50}$ isolat terhadap sel vero .....	160
40. Hasil identifikasi sampel .....	169

## DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN

Lambang/singkatan	Arti dan Keterangan
ECHC	2-etoksikarbonil-2 $\beta$ -hidroksi-A-nor-koles-5-en-4-on
HER	Human epidermal reseptor
MTT	Microtiazolum
MCF-7	Michigan cancer foundation-7
H-460	Human lung cancer
HL-60	Human leukemia cancer
DDBT	2-(4-(3,5-dihidroksifenoksi)-3,5-dihidroksifenoksi) benzen-1,3,5-triol
UV	Ultra violet
IBD	Inflammatory bowel disease
BB	Berat badan
BSLT	Brine shrimp lethality test
IC <sub>50</sub>	Inhibition concentration
LC <sub>50</sub>	Lethal concentration
DNA	Deoxyribonucleic acid
DAHP	D-arabino-heptulosonat-7-fosfat
PEP	Pospoenolpiruvat
SDH	Sikimat dehidrogenase
OP	Oksigen fosfat

ACS	Asetil Co-enzym A sintase
ACC	Asetil Co-A karboksilase
PAL	Phenilalanin amonialiase
HMGR	Hidrometilglutaril Co-A reduktase
IPP	Isopentenil pirofosfat
DMAPP	Dimetil alil pirofosfat
CAS	Cycloartenol synthase
SSR	Sterol sterin reductase
SMT	Sterol metil transferase
GC-MS	Gas chromatography mass spectrometry
LC-MS	Liquid chromatography mass spectrometry
HR-MS	High resolution mass spectrometry
HPLC	High performance liquid chromatography
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
RAM	Random access memory
KLT	Kromatografi lapisan tipis
KVC	Kromatografi vakum cair
RPMI	Roswell park memorial institute
Caspase	Cysteine aspartic acid protease
ROS	Reaktif oksigen spesies
<i>d</i>	Doblet
<i>s</i>	Singlet
<i>m</i>	Multiplet

$J$	Tetapan kopling
$\delta$	Pergeseran kimia dalam satuan ppm
$\lambda_{\text{maks}}$	Panjang gelombang maksimum
RMSD	Root-mean-square deviation
$\Delta G_i$	Energi bebas Gibbs

## **BAB I**

### **PENDAHULUAN**

#### **A. Latar Belakang**

Kanker merupakan penyakit penyebab masalah kesehatan dan kematian utama di dunia. Angka kematian akibat penyakit ini semakin meningkat, baik pada pria maupun wanita terutama di negara berkembang. Secara umum ada 5 jenis kanker penyebab kematian di dunia yaitu kanker payudara, serviks, usus besar, paru-paru, dan perut (Yaacob *et al.*, 2010). Pada tahun 2018, kanker menempati urutan kedua (9,6 juta) penyebab utama kematian akibat penyakit tidak menular pada populasi global (International Agency for Research on Cancer (IARC), 2018). Berbagai penelitian dikembangkan untuk memperoleh senyawa yang dapat menghambat pertumbuhan sel kanker. Salah satu alternatif pencarian obat adalah dengan mengeksplorasi senyawa aktif yang berasal dari organisme laut.

Indonesia merupakan negara maritim yang wilayahnya didominasi oleh lautan (bahari). Bahan alam organisme hayati bahari banyak dimanfaatkan dalam bidang pertanian, kesehatan, dan lingkungan. Keanekaragaman hayati perairan laut Indonesia memberi peluang untuk memanfaatkan alga dalam pencarian senyawa bioaktif. Kemampuan alga

menghasilkan metabolit sekunder terkait dengan interaksinya terhadap lingkungan. Kondisi lingkungan hidup alga yang ekstrim seperti salinitas yang tinggi, memacu alga menghasilkan metabolit sekunder yang akan digunakan mempertahankan diri dari ancaman predator (Munifah, 2008).

Phaeophyceae (alga coklat) merupakan salah satu alga yang mempunyai 51 genus dan berkisar 1500-2000 spesies (Silberfeld *et al.*, 2014). Beberapa genus yang dapat dimanfaatkan adalah genus *Sargassum* dan *Turbinaria*. Genus *Sargassum* mempunyai 300 spesies (Varela-Álvarez *et al.*, 2007), sedangkan genus *Turbinaria* 30 spesies (Guiry dan Guiry, 2017). Berdasarkan kajian literatur, metabolit sekunder seperti steroid, terpenoid, terpenoid halogenasi, dan aromatik yang ada pada genus *Sargassum* dapat memberikan efek biologis (Balachandran *et al.*, 2006). Beberapa terpenoid ditemukan pada genus *Sargassum* diantaranya sargakromanol, sargakuinal, sargakuinon, dan fallakuinon yang terdapat pada *S. paradoxum* (Brkljača dan Urban, 2015). Kelompok senyawa steroid seperti 24-vinilkolesterol, stigmasterol, fukosterol, saringosterol, dan  $\beta$ -sitosterol juga telah ditemukan pada genus *Sargassum* (Payghami *et al.*, 2015). Ekstrak diklorometana spesies *S. polycystum* mampu menghambat sel kanker A-549 (Sandoval, 2016). Senyawa fukosantin hasil isolasi dari spesies ini juga mampu menghambat sel HeLa (Zailanie dan Sukoso, 2014), indol-2-karbosaldehida suatu alkaloid dari *S. thunbergii* menunjukkan aktivitas sebagai antiobesitas (Kang *et al.*, 2017).

Genus lain yang menarik dari alga coklat yaitu *Turbinaria*. Genus ini memiliki 30 spesies, umumnya tumbuh pada substrat berbatu di perairan tropis (Guiry, 2012). Sejumlah sterol telah diisolasi dari genus *Turbinaria*, beberapa diantaranya yaitu 3,6,17-trihidroksi-stigmasta-4,7,24-trien, 14,15,18,20-diepoksiturbinarin, fukosterol, 24-hidroperoksi-24-vinilkolesterol, saringosterol, dan ketokolesterol (Kumar et al., 2010; Sheu dan Sung, 1991; Rahelivao et al., 2015). Senyawa khas dari *Turbinaria* yaitu asam turbinarik juga telah diisolasi dari *T. ornata* dan *T. conoides* (Asari et al., 1989 ; Le Lann et al., 2014). Salah satu spesies *Turbinaria* yang berpotensi untuk dikembangkan adalah *Turbinaria decurrens* Bory. Beberapa ekstrak *T. decurrens* Bory mampu menghambat sel kanker HeLa dan T47D (Fajarningsih et al., 2008). Spesies ini juga telah dikembangkan dalam studi farmakokinetik dalam menghambat kanker usus (Qurrota'Ayun et al., 2018).

Sebagaimana yang telah diuraikan, beberapa ekstrak dan metabolit sekunder yang dihasilkan dari alga coklat *T. decurens* Bory dan *S. polycystum* bersifat sitotoksik. Dua alga coklat ini banyak ditemukan di pulau Dutungan yang merupakan bagian dari kepulauan Spermonde. Salah satu di antara sifat sitotoksik tersebut yang menjadi fokus dalam penelitian ini adalah antikanker. Beberapa pengobatan kanker secara medis belum memperoleh hasil yang maksimal, bahkan dapat menyebabkan kanker menyebar ke jaringan tubuh lain dengan kondisi yang lebih parah (Anonim, 2007). Banyak biomolekul yang berasal dari

bahan alam juga mampu bersinergi dengan kemoradioterapi. Kombinasi seperti ini berpotensi mengarah pada peningkatan efek terapeutik, atau dapat mengurangi efek samping karena dosis yang lebih rendah dari terapi konvensional yang diperlukan (Solárová *et al.*, 2020). Hal ini mendorong dikembangkannya obat baru yang mempunyai efek terapi yang baik. Efek terapi itu dapat diperoleh dengan menggali senyawa-senyawa alam yang berasal dari laut.

Berdasarkan informasi yang telah diuraikan, pada penelitian disertasi ini telah dilakukan uji antikanker yang diawali dengan uji toksisitas terhadap *Artemia salina* Leach sebagai uji pendahuluan. Uji sitotoksik secara *in vitro* terhadap kanker payudara menggunakan sel *line* MCF-7 dan sel paru-paru H-460, serta dilengkapi pula dengan sel normal (vero). Pada penelitian ini juga dilakukan teknik *molecular docking* secara *in silico* menggunakan reseptor HER (*Human epidermal reseptor*) untuk memprediksi bagaimana suatu protein dapat berinteraksi dengan suatu senyawa, sehingga aktivitas senyawa dapat diketahui (Syahputra, 2015). Reseptor HER termasuk famili dari *epidermal growth factor receptor* (EGFR), gen HER ini teramplifikasi pada beberapa jenis karsinoma. Metode tersebut akan meningkatkan efektivitas dan efisiensi dari penelitian mengenai penemuan obat.

Sejauh penelusuran pustaka yang telah dilakukan, senyawa metabolit sekunder yang terdapat pada alga coklat *S. polycystum* dan *T. decurrents* Bory asal Sulawesi Selatan belum dilaporkan, sehingga perlu dilakukan

eksplorasi yang lebih luas terhadap potensi antikanker yang dimiliki oleh spesies alga *S. polycystum* dan *T. decurrens* Bory asal Sulawesi Selatan.

## **B. Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan maka permasalahan dalam penelitian ini dapat dirumuskan sebagai berikut:

1. bagaimana toksisitas ekstrak dari alga *S. polycystum* dan *T. decurrens* Bory terhadap *A. salina* Leach,
2. senyawa apa yang dapat diisolasi dari alga *S. polycystum* dan *T. decurrens* Bory,
3. bagaimana aktivitas antikanker terhadap sel MCF-7, sel H-460, dan sel vero sebagai sel normal dari senyawa yang diisolasi,
4. bagaimana mekanisme *molecular docking* senyawa dalam menghambat protein HER secara *in silico*.

## **C. Tujuan Penelitian**

Adapun tujuan dari penelitian ini adalah:

1. menentukan toksisitas ekstrak dari alga *S. polycystum* dan *T. decurrens* Bory terhadap *A. salina* Leach,
2. mengisolasi senyawa dari alga *S. polycystum* dan *T. decurrens* Bory serta menentukan strukturnya,
3. menentukan aktivitas antikanker dan aktivitas terhadap sel normal dari senyawa yang diisolasi,

4. memberikan prediksi terhadap model struktur kompleks ligan-reseptor dengan metode *in silico*.

#### **D. Manfaat Penelitian**

Manfaat yang diharapkan dari penelitian ini adalah:

1. memberikan informasi dan pengetahuan yang lebih baik terhadap kandungan metabolit sekunder dari alga *S. polycystum* dan *T. decurrents* Bory yang berpotensi sebagai bahan antikanker,
2. memberikan informasi mengenai jalur biogenesis metabolit sekunder dari alga *S. polycystum* dan *T. decurrents* Bory.

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. Tinjauan Umum Alga Coklat

Alga atau rumput laut dalam bahasa latin dikenal sebagai *phyton*, sedangkan di Indonesia dikenal dengan istilah ganggang. Alga termasuk mikroorganisme eukariotik yang merupakan tumbuhan tingkat rendah dan termasuk dalam anggota divisi Thallophyta (tumbuhan tallus), satu kelompok dengan bakteri dan jamur (Cabra dan Aboal, 1992). Alga coklat merupakan alga yang berukuran besar, alga ini membentuk hutan lebat di antara daun-daun dan tangkai-tangainya di dalam dan di permukaan laut. Lingkungan hidup alga coklat di laut dan hanya sebagian kecil saja yang hidup di muara sungai. Susunan alga umumnya bersel banyak (multiseluler) dan tubuhnya sudah dapat dibedakan antara helaian (lamina), tangkai, dan pangkal yang menyerupai bentuk akar (Hidayat, 1994).

Phaeophyceae mempunyai 51 genus dan berkisar 1500-2000 spesies (Silberfeld *et al.*, 2014). Perairan Indonesia terdapat sekitar delapan genus alga coklat (Phaeophyceae). Kelompok alga penghasil alginat yang paling banyak terutama berasal dari spesies *Sargassum sp*, *Turbinaria sp*, dan *Cystoseira sp* (Kordi, 2010).

## B. *Sargassum*

*Sargassum* merupakan salah satu spesies rumput laut yang termasuk dalam kelas Phaeophyceae atau alga coklat. Rumput laut jenis ini memiliki sebaran yang luas dan bervariasi, termasuk alga yang dominan terdistribusi di seluruh perairan Indonesia (Kadi, 2005). Alga jenis ini (**Gambar 1**) tumbuh di perairan yang terlindung maupun yang berombak besar pada habitat batu. Klasifikasi tumbuhan *S. polycystum* adalah sebagai berikut;

Kingdom : Plantae

Divisio : Phaeophyta

Class : Phaeophyceae

Ordo : Fucales

Family : Sargassaceae

Genus : *Sargassum*

Species : *S. Polycystum*



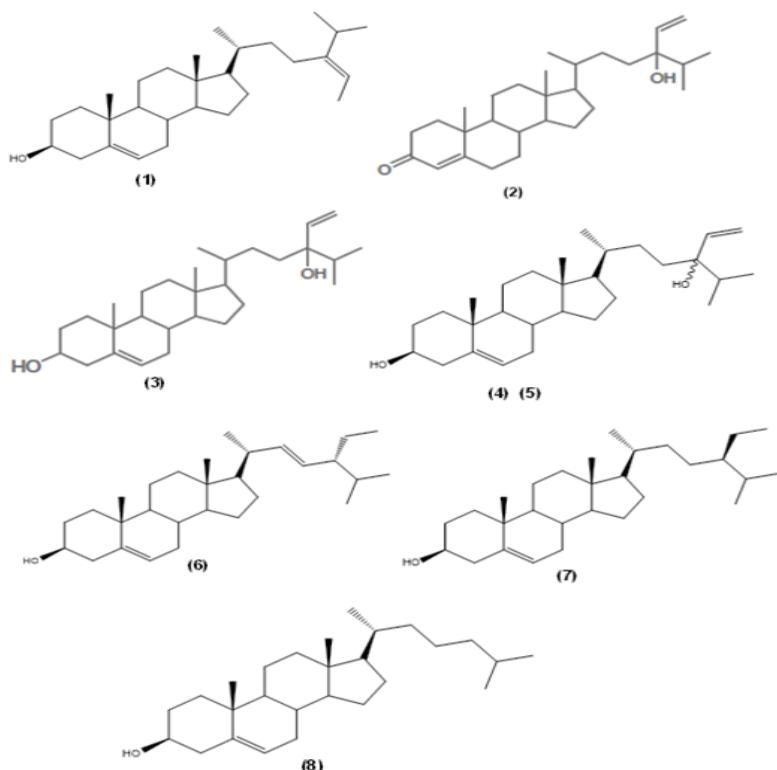
Gambar 1. *S. polycystum*

## C. Metabolit sekunder *Sargassum*

Metabolit sekunder yang telah dihasilkan dari genus *Sargassum* dijelaskan sebagai berikut :

## 1. Steroid

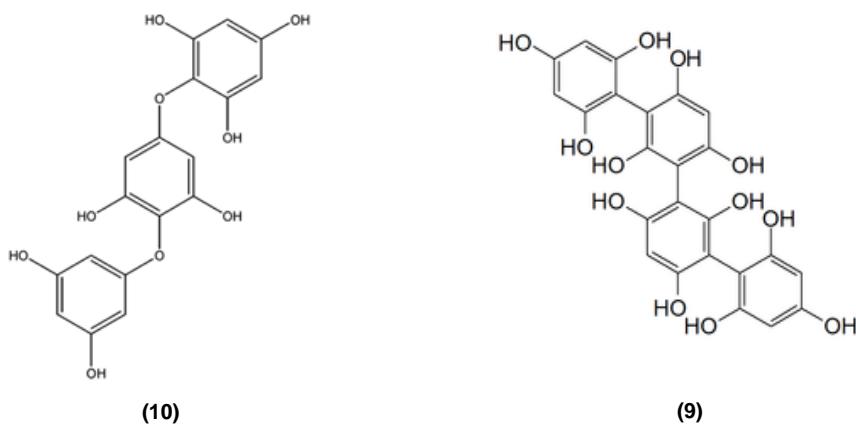
Kelompok steroid merupakan salah satu kelompok senyawa yang banyak ditemukan di organisme laut. Silberfeld *et al.*, (2014) telah mengisolasi senyawa fukosterol (**1**) dari *S. polyceratum*. Senyawa fukosterol juga ditemukan di *S. subrepandum* (Abou-El-Wafa *et al.*, 2011), *S. ilicifolium* (Rahelivao *et al.*, 2015), dan *S. linearifolium* (Perumal *et al.*, 2018). Steroid jenis lain juga ditemukan di *S. asperifolium* seperti terlihat pada **Gambar 2** yaitu saringosteron (**2**) dan saringosterol (**3**) (Ayyad *et al.*, 2003), sedangkan senyawa steroid pada *S. glaucescens* antara lain 24(S)-hidroksi-24-vinilkolesterol (**4**), 24(R)-hidroksi-24-vinilkolesterol (**5**), stigmasterol (**6**),  $\beta$ -sitosterol (**7**), dan kolesterol (**8**) (Payghami *et al.*, 2015).



Gambar 2. Struktur senyawa steroid pada genus *Sargassum*

## 2. Fenolik

Senyawa yang termasuk dalam polifenol adalah semua senyawa yang memiliki struktur dasar fenol. Senyawa polifenol yang banyak ditemukan pada genus *Sargassum* adalah tannin. Golongan tannin yang ditemukan pada *S. muticum* dapat dilihat pada **Gambar 3** yaitu plorotannin **(9)** (Tanniou et al., 2014). Senyawa 2-(4-(3,5-dihidroksifenoksi)-3,5-dihidroksifenoksi) benzen-1,3,5-triol (DDBT) **(10)** adalah senyawa fenol baru yang ditemukan pada *S. patens* (Kawamura-Konishi et al., 2012).



Gambar 3. Struktur senyawa fenolik pada genus *Sargassum*

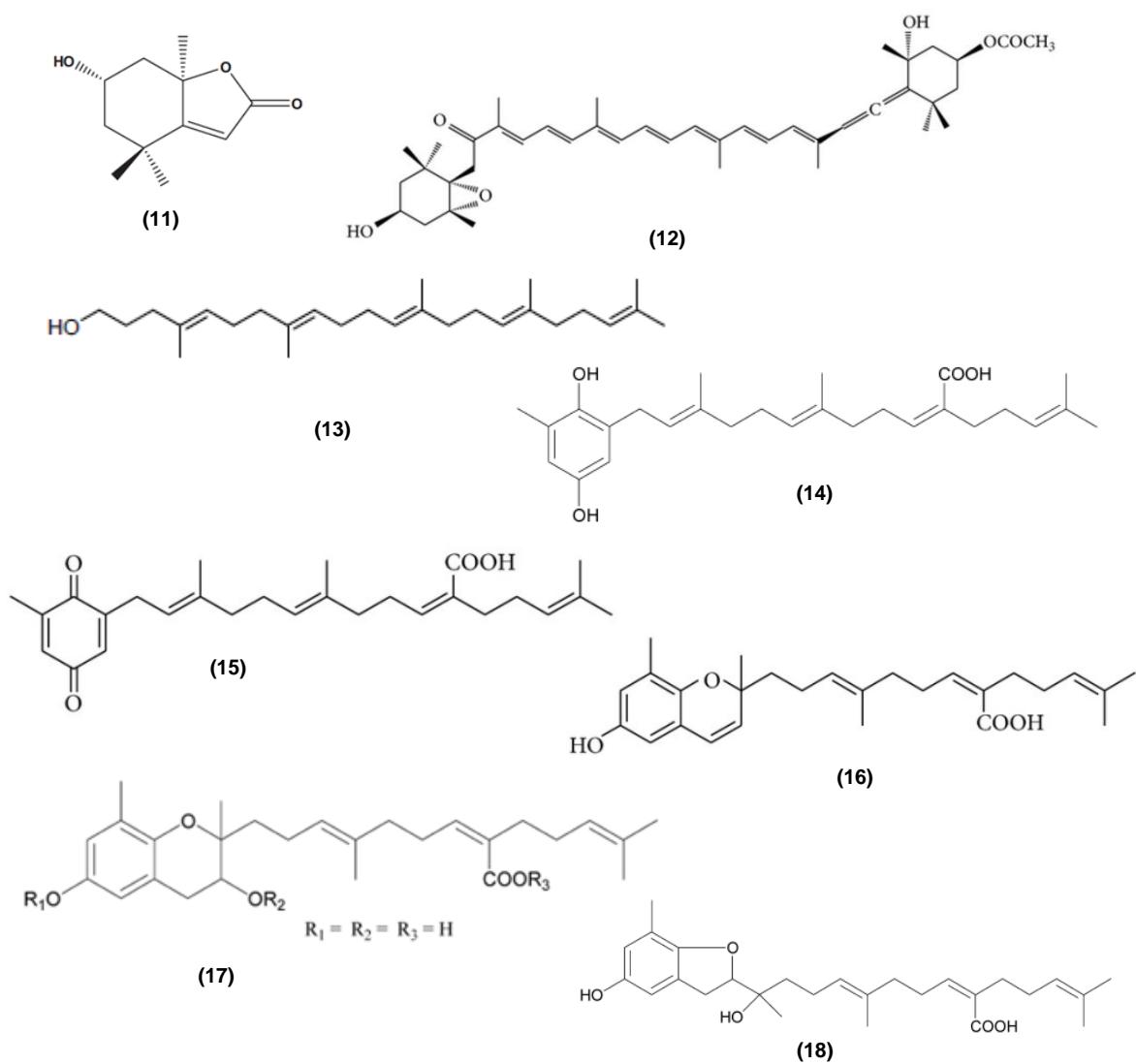
## 3. Terpenoid

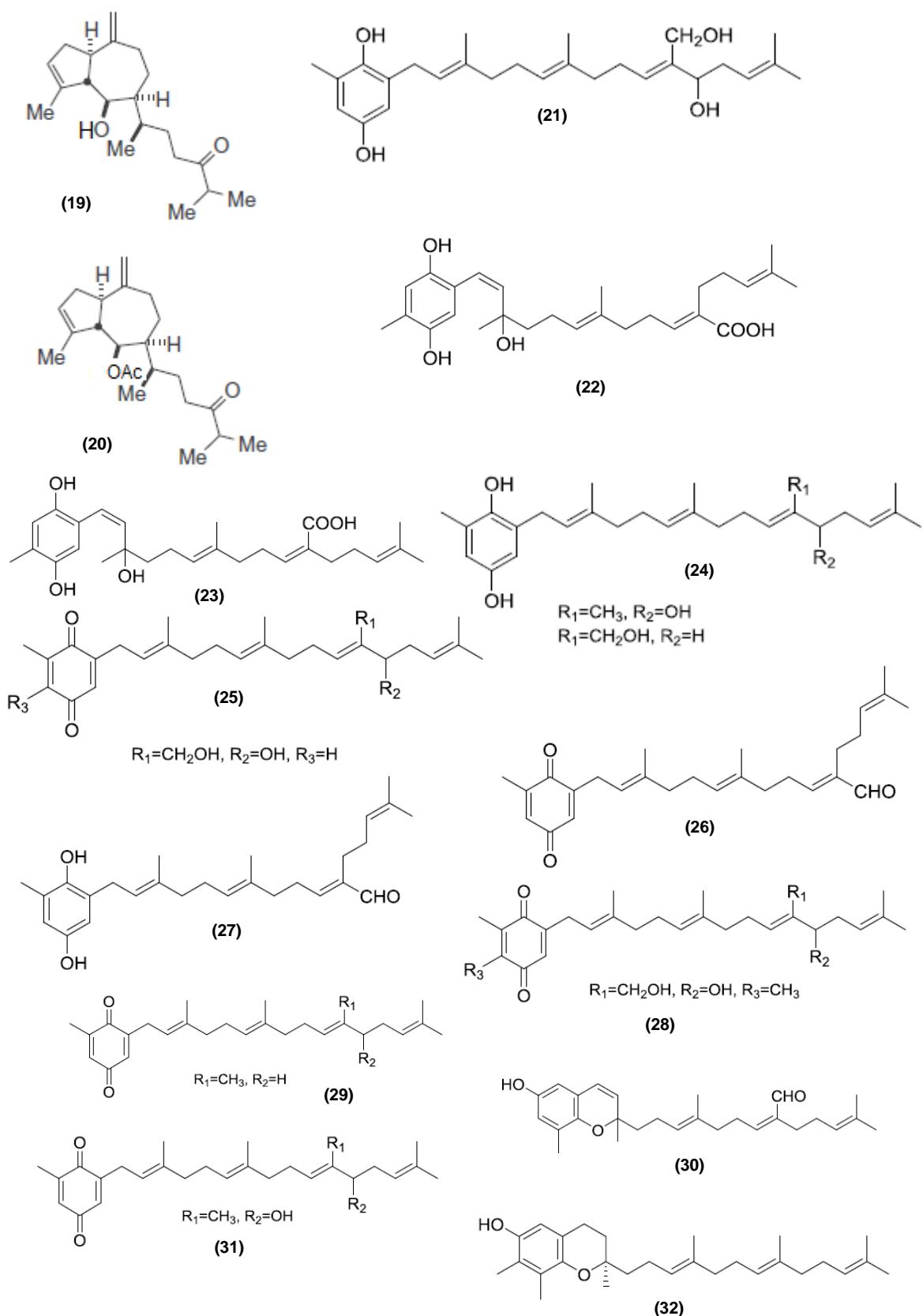
Terpenoid merupakan senyawa metabolit sekunder yang banyak terdapat pada genus *Sargassum*. Senyawa metabolit sekunder terpenoid yang ditemukan pada genus *Sargassum* ditampilkan pada **Tabel 1**.

Tabel 1. Senyawa terpenoid pada genus *Sargassum*

<b>Nama Spesies</b>	<b>Nama Senyawa</b>	<b>Pustaka</b>
<i>S. ringgoldianum</i>	Loliolid <b>(11)</b>	(Yang et al., 2011)
<i>S. binderi</i>	Fukosantin <b>(12)</b>	(Yip et al., 2014)
<i>S. ilicifolium</i>	C <sub>27</sub> -alkohol 1,10,2-trinorsqualenol <b>(13)</b>	(Rahelivao et al., 2015)
<i>S. thunbergii</i>	Asam Sargahidrokuinoat <b>(14)</b> Asam Sargakuinoat <b>(15)</b> Sargakromenol <b>(16)</b> Tunbergol A <b>(17)</b> Tunbergol B <b>(18)</b>	(Seo, Ki dan Taek, 2007)
<i>S. asperifolium</i>	Diktion <b>(19)</b> Diktion asetat <b>(20)</b>	(Ayyad et al., 2003)
<i>S. paradoxum</i>	Fallahidrokuinon <b>(21)</b>	(Brkliča dan Urban, 2015)
	Asam sargahidrokuinoat <b>(14)</b> Kabolo hidroksibenzakuinon A <b>(22)</b> Kabolo hidroksibenzakuinon B <b>(23)</b> Paradokshidrokuinon <b>(24)</b> Fallakuinon <b>(25)</b> Sargakuinal <b>(26)</b> Sargahidrokuinal <b>(27)</b> Paradokskuinol <b>(28)</b> Asam Sargakuinoat <b>(15)</b> Sargakuinon <b>(29)</b> Paradokskuinon <b>(30)</b> (3'E,7'Z)-9-(6-Hidrosi-2,8-dimetil-2H-1-benzopiran-2-il)-6-metil-2-(4-metil-3-penten-1-il)-2,6-nonadienal <b>(31)</b> $\gamma$ – Tokotrienol <b>(32)</b>	

Struktur terpenoid tersusun atas unit-unit isopren. Senyawa terpenoid yang terdapat pada genus *Sargassum* sangat bervariasi, tetapi beberapa jenis terpenoid merupakan ciri khas dari *Sargassum* antara lain; derivat sargakromanol dan thunbergol yang pertama kali ditemukan pada *S. thunbergii*. Senyawa terpenoid paling banyak berhasil diisolasi yaitu pada spesies *S. paradoxum*, sedangkan dari *S. polycystum* belum ada data mengenai senyawa terpenoid yang ditemukan. Adapun struktur dari senyawa-senyawa terpenoid tersebut ditampilkan pada **Gambar 4**.

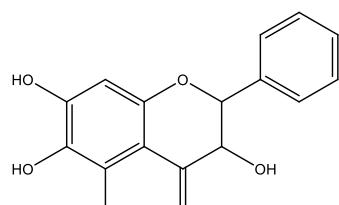




Gambar 4. Struktur senyawa terpenoid pada genus *Sargassum*

#### 4. Flavonoid

Flavonoid merupakan kelompok senyawa fenolik terbesar di alam. Flavonoid ditemukan pada berbagai tumbuhan serta terdistribusi pada bagian-bagian seperti buah, daun, biji, akar, kulit kayu, batang, dan bunga. Kebanyakan flavonoid merupakan senyawa yang memberikan warna menarik pada bunga, buah-buahan, dan daun. Keberadaan flavonoid di daun juga memberikan efek proteksi terhadap jamur maupun terhadap paparan sinar UV (Tahir *et al.*, 2002). Senyawa flavonoid yang telah diteliti pada genus *Sargassum* yaitu 5,6,7-trihidroksi dihidroflavanol (33) yang berhasil diisolasi pada *S. cristaefolium* (Risjani, 2017) dapat dilihat pada **Gambar 5**.



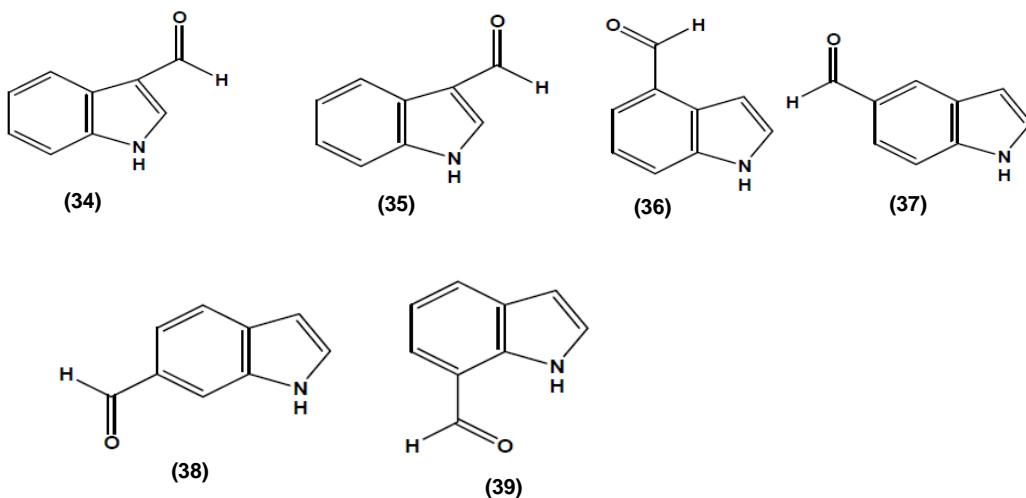
(33)

Gambar 5. Struktur senyawa flavonoid pada genus *Sargassum*

#### 5. Alkaloid

Alkaloid merupakan senyawa bersifat basa, mengandung satu atau lebih atom nitrogen, biasanya dalam gabungan sebagai suatu siklik. Alkaloid bersifat optis aktif, kebanyakan berbentuk kristal tapi hanya sedikit yang berupa cairan (misalnya nikotina) pada suhu kamar (Harbone,

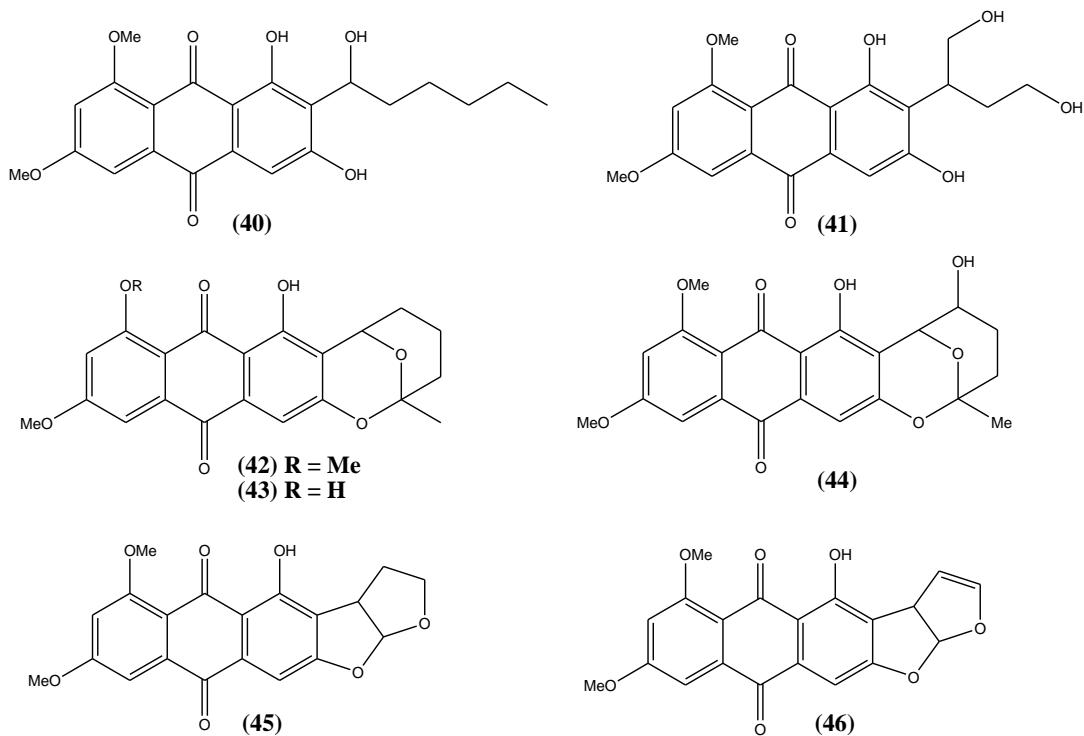
1996). Senyawa alkaloid yang diisolasi pada *S. thunbergii* dapat dilihat pada **Gambar 6** yaitu indol-2-karboksaldehida (**34**), indol-3-karboksaldehida (**35**), indol-4-karboksaldehida (**36**), indol-5-karboksaldehida (**37**), indol-6-karboksaldehida, (**38**) dan indol-7-karboksaldehida (**39**) (Kang *et al.*, 2017).



Gambar 6. Struktur senyawa alkaloid pada genus *Sargassum*

## 6. Antrakuinon

Senyawa antrakuinon yang berhasil diisolasi dari fungi endofit *Sargassum thunbergii* terdapat satu senyawa baru yaitu 6,8-di-O-metil-averantin (**40**). Senyawa lainnya adalah 6,8-di-O-metil-versiconol (**41**), 6,8-di-O-metil-laverufin (**42**), 6-O-metil-laverufin (**43**), 6,8-di-O-metil-nidurufin (**44**), aversin (**45**), dan 6,8-di-O-metil-versicolorin A (**46**) (Zhang, *et al.*, 2012). Struktur senyawa-senyawa tersebut dapat dilihat pada **Gambar 7**.



Gambar 7. Struktur senyawa antrakuinon pada genus *Sargassum*

#### D. Bioaktivitas Genus *Sargassum*

Senyawa hasil isolasi maupun ekstrak dari genus *Sargassum* berdasarkan hasil kajian fitokimia dan farmakologi yang telah dilakukan, diketahui mempunyai aktivitas yang baik untuk dikembangkan sebagai obat. Beberapa peneliti mempelajari aktivitas biologi yang beragam dari genus *Sargassum*, di tampilkan pada **Tabel 2**.

Tabel 2. Bioaktivitas senyawa dan ekstrak dari genus *Sargassum*

Nama Spesies	Nama Senyawa	Ekstrak	Aktivitas	Pustaka
<i>S. polyceratum</i>		Etanol	Antinosiseptif	(de Sousa et al., 2015)
<i>S. ringgoldianum</i>	Loliolid		Antioksidan perlindungan sel melawan radikal H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	(Yang et al., 2011)
<i>S. polycystum</i>		Diklorometan	Aktivitas sitotoktik (sel A549)	(Sandoval, 2016)
<i>S. muticum</i>	Phlorotannin		Antioksidan Antibakteri	(Tanniou et al., 2014)
<i>S. filipendulla</i>		Metanol, aseton, heksan, etil asetat	Antioksidan	(Khotimah et al., 2013)
<i>S. duplicatum</i>		Etanol, kloroform, etil asetat	Terapi alternatif untuk perawatan IBD	(Aulanni'a m et al., 2011)
<i>S. polycystum</i>		Etil asetat, metanol	Antidiabetes, Antioksidan	(Unnikrishnan et al., 2015)
<i>S. polycystum</i>		Metanol, diklorometan, n-heksan	Antibakteri	(Chiao-Wei et al., 2011)
<i>S. polycystum</i>	Fukosantin		Toksisitas BSLT	(Johnson, 2017)
<i>S. linearifolium</i>	Fukosterol		Antiplasmodium	(Perumal et al., 2018)
<i>S. thunbergii</i>	Indol-2-karbosaldehyda		Antiobesitas	(Kang et al., 2017)
<i>S. hystrix</i>		Metanol, kloroform, air, etil asetat	Kandidat untuk fotoprotektif pada kerusakan DNA	(Harnita et al., 2013)

### **E. *Turbinaria***

Perkembangbiakan rumput laut coklat dapat melalui dua cara, yaitu secara vegetatif dengan tallus dan secara generatif dengan spora. *Turbinaria* merupakan genus dari alga coklat (Phaeophyceae) yang umumnya ditemukan pada perairan tropis. *Turbinaria* sp tersebar luas di Indonesia, tumbuh di perairan yang terlindung maupun yang berombak besar pada habitat batu (Aslan, 1998). Salah satu spesiesnya yaitu *Turbinaria decurrens* Bory (**Gambar 8**) yang secara taksonomi diklasifikasikan sebagai berikut:

Divisi : Phaeophyta

Kelas : Phaeophyceae

Bangsa : Fucales

Suku : Sargassaceae

Marga : *Turbinaria*

Spesies : *Turbinaria decurrens* Bory



Gambar 8. *T. decurrens* Bory

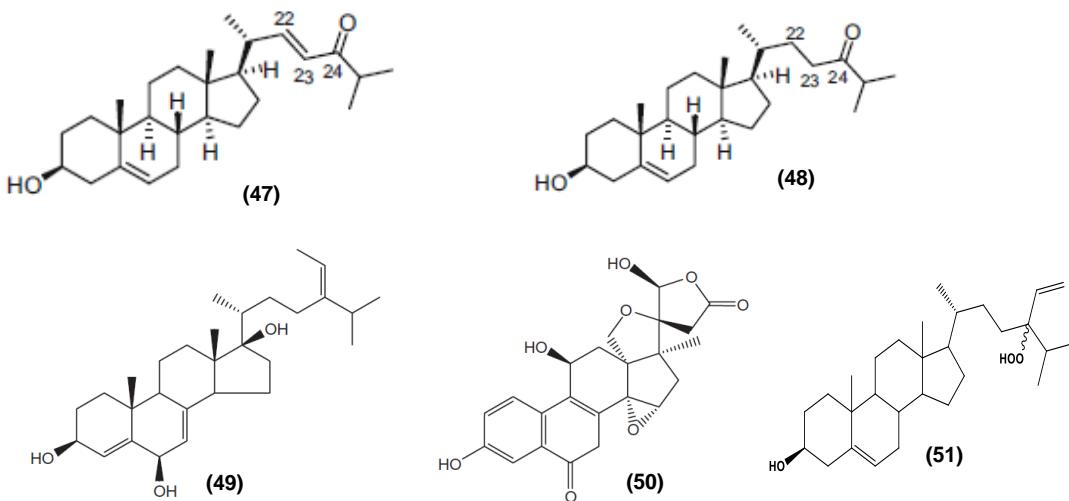
### **F. Metabolit Sekunder *Turbinaria***

Metabolit sekunder adalah senyawa metabolit yang tidak esensial bagi pertumbuhan organisme, dan ditemukan dalam bentuk yang unik atau berbeda-beda antara spesies yang satu dan lainnya (Verpoorte dan Alfermann, 2000). Setiap organisme biasanya menghasilkan senyawa

metabolit sekunder yang berbeda-beda, bahkan satu jenis senyawa metabolit sekunder hanya ditemukan pada satu spesies dalam suatu kingdom. Adapun metabolit sekunder yang ditemukan pada genus *Turbinaria* antara lain :

### 1. Steroid

Senyawa steroid yang telah diisolasi dari *Turbinaria ornata* yaitu (22E)-3 $\beta$ -hidroksikolesta-5,22-dien-24-on (**47**) dan 24-ketokolesterol (**48**) (Rahelivano *et al.*, 2015). Kumar *et al.*, 2010 telah mengisolasi senyawa 3,6,17-trihidroksi-stigmasta-4,7,24-trien (**49**) dan 14,15,18,20-diepoksiturbinarin (**50**). Senyawa lainnya yang ditemukan pada *T. conoides* yaitu 24-hidroperoksi-24-vinilkolesterol (**51**) dan fukosterol (**1**). Struktur senyawa steroid di tampilkan pada **Gambar 9**.



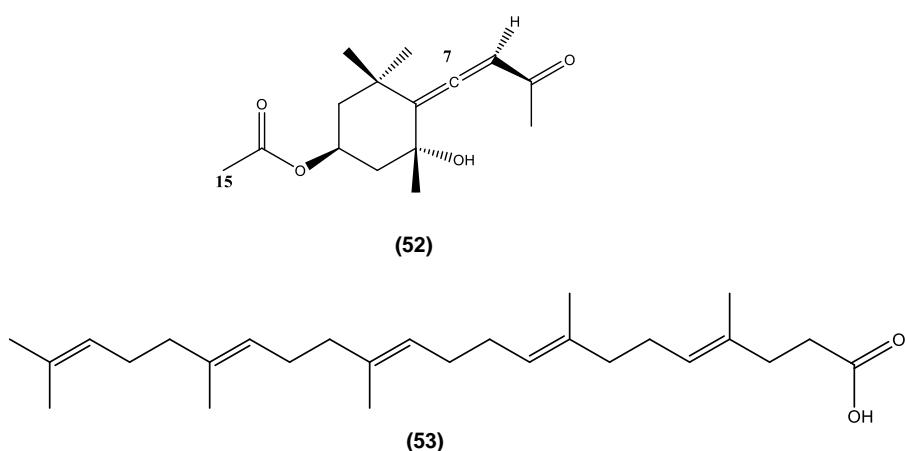
Gambar 9. Struktur senyawa steroid pada genus *Turbinaria*

## 2. Fenolik

Senyawa fenolik memiliki cincin aromatik yang membawa satu atau lebih gugus hidroksil dan strukturnya bervariasi, mulai dari molekul fenolik sederhana hingga polimer kompleks dengan massa molekul relatif yang tinggi (Balasundram *et al.*, 2006). Phlorotannin (**9**) merupakan senyawa golongan fenol yang terdapat pada *T. ornata* (Girija *et al.*, 2013).

## 3. Terpenoid

Terpenoid secara luas tersebar di alam, sebagian besar ditemukan di tumbuhan tingkat tinggi. Struktur senyawa terpenoid yang telah diisolasi pada genus *Turbinaria* dapat dilihat pada **Gambar 10**.

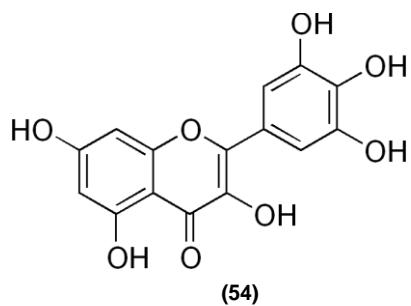


Gambar 10. Struktur senyawa terpenoid pada genus *Turbinaria*

Senyawa yang ditemukan di spesies *T. ornata* antara lain; Apo-9'-fukosantinon (**52**) (Rahelivao *et al.*, 2015), fukosantin (**12**) (Kelman *et al.*, 2012), dan asam turbinarik (**53**) (Asari *et al.*, 1989). Asam turbinarik juga berhasil diisolasi dari *T. conoides* (Le Lann *et al.*, 2014).

#### 4. Flavonoid

Senyawa flavonoid adalah suatu kelompok senyawa fenol yang terbesar yang ditemukan di alam. Senyawa-senyawa ini merupakan zat warna merah, ungu, dan biru serta sebagai zat warna kuning yang ditemukan dalam tumbuh-tumbuhan. Senyawa flavonoid yang telah diisolasi pada genus *Turbinaria* yaitu mirisetin (*T. ornata*) (54) (Dhanraj et al., 2017) yang dapat dilihat pada **Gambar 11**.



Gambar 11. Struktur senyawa flavonoid pada genus *Turbinaria*

#### G. Bioaktivitas Genus *Turbinaria*

Berdasarkan penelitian fitokimia dan farmakologi yang telah dilakukan, diketahui bahwa ekstrak *Turbinaria* pada umumnya mempunyai aktivitas farmakologis. Bioaktivitas senyawa dan ekstrak dari genus *Turbinaria* dapat dilihat pada **Tabel 3**.

Tabel 3. Bioaktivitas senyawa dan ekstrak dari genus *Turbinaria*

<b>Nama Spesies</b>	<b>Nama Senyawa</b>	<b>Ekstrak</b>	<b>Aktivitas</b>	<b>Pustaka</b>
<i>T. conoides</i>	3,6,17-trihidroksi-stigmasta-4,7,24(28)-trien, 14,15,18,20-diepoksiturbinarin, Fukosterol		Antifungal Antifungal Antifungal	(Kumar et al., 2010)
<i>T. decurrents</i> Bory	Fukosantin		Antikanker sel MCF-7 dan vero	(Nursid et al., 2017)
<i>T.</i> <i>decurrents</i> Bory		Etanol	Antikanker usus	(Qurrota'Ayun et al., 2018)
<i>T. ornata</i>	n-heksan, etil asetat		Antioksidan Antiproliferatif	(Deepak et al., 2017)
<i>T.</i> <i>decurrents</i> Bory		Metanol	Antioksidan	(Islam et al., 2014)
<i>T. ornata</i>	Phlorotannin		Antioksidan	(Girija et al., 2013)
<i>T. conoides</i>		Etil asetat	Antioksidan	(Chakraborty et al., 2013)
<i>T. conoides</i>	3,6,17-trihidroksi-stigmasta-4,7,24(28)-trien, 14,15,18,20-diepoksiturbinarin		Antihistamin Antiviral	(Kumar et al., 2011)

## H. Sitotoksik Antikanker

Sitotoksik merupakan efek toksik yang mengakibatkan sel mengalami nekrosis dan akhirnya mati akibat lisis sel. Uji sitotoksik dapat dilakukan menggunakan kultur sel untuk menentukan ketoksikan suatu zat

terhadap sel berdasarkan parameter nilai IC<sub>50</sub> (Sismindari, 2003). Semakin besar nilai IC<sub>50</sub>, semakin banyak kristal formazan yang terbentuk, maka akan semakin tinggi nilai absorbansinya, yang mengindikasikan mortalitas yang rendah karena semakin banyak sel yang hidup (Lasisi dan Oluwafunmilayo, 2014).

Kanker adalah pertumbuhan sel tidak beraturan yang muncul dari satu sel, dan merupakan pertumbuhan jaringan secara otonom dan tidak mengikuti aturan dan regulasi sel yang tumbuh normal. Penyakit kanker merupakan penyakit dengan karakteristik adanya gangguan atau kegagalan mekanisme pengaturan, multiplikasi pada organisme multiseluler sehingga terjadi perubahan perilaku sel yang tidak terkontrol. Semua kanker bermula dari sel, yang merupakan unit dasar kehidupan tubuh. Tubuh terdiri dari banyak jenis sel yang tumbuh dan membelah secara terkontrol untuk menghasilkan lebih banyak sel, seperti yang dibutuhkan oleh tubuh. Ketika sel menjadi tua atau rusak, sel-sel tersebut akan mati dan diganti dengan sel-sel baru. Kematian sel terprogram ini disebut apoptosis, dan ketika proses ini rusak kanker mulai terbentuk. Sel dapat mengalami pertumbuhan yang tidak terkendali jika ada kerusakan atau mutasi pada DNA. Jenis gen yang bertanggung jawab untuk proses pembelahan sel yaitu onkogen. Maka kanker merupakan hasil dari mutasi DNA onkogen dan gen penekan tumor sehingga menyebabkan pertumbuhan sel yang tidak terkendali (National Cancer Institut, 2009). Sel-sel tambahan ini dapat membentuk massa jaringan yang disebut

tumor. Namun tidak semua jenis tumor sebagai kanker, tumor dapat dibagikan sebagai tumor jinak dan ganas, di mana yang jinak dapat dihapus dan tidak menyebar ke bagian tubuh lain, sedangkan tumor ganas merupakan kanker yang dapat menyerang jaringan sekitar dan menyebar ke bagian tubuh lain (National cancer Institute, 2009). Pada sel-sel kanker yang mengalami metastasis, sel yang rusak dapat terus membelah tanpa batas yang akhirnya menjadi kanker.

## I. *Docking*

*Molecular docking* saat ini banyak diaplikasikan dalam berbagai bidang, karena dapat digunakan untuk memprediksi orientasi ikatan antara molekul berupa ligan dengan makromolekul target. *Docking* adalah suatu metode yang mampu memprediksi ikatan yang terjadi antara satu molekul dengan molekul lain ketika berikatan dalam bentuk kompleks yang paling stabil (Morris dan Lim-Wilby, 2008). Terdapat dua aspek dalam *molekular docking* yaitu fungsi skor dan penggunaan algoritma. Algoritma *docking* berfungsi dalam konformasi yang paling stabil dalam pembentukan kompleks. Gugus fungsional ligan akan berinteraksi dengan residu asam amino reseptör sehingga membentuk ikatan intermolekuler (Kroemer, 2007). Fungsi skor untuk menghitung afinitas kompleks ligan-reseptör yang terbentuk, identifikasi ini didasarkan pada teori energi bebas Gibbs. Nilai energi bebas Gibbs yang kecil menunjukkan konformasi yang

terbentuk adalah stabil, sedangkan energi bebas Gibbs yang besar menunjukkan tidak stabilnya kompleks yang terbentuk. Energi bebas Gibbs juga menunjukkan suatu reaksi berjalan pada temperatur dan tekanan yang konstan.

Analisis *docking* dilakukan untuk memprediksi interaksi yang terjadi antara makromolekul dengan ligan saat disimulasikan. Energi bebas Gibbs merupakan kemampuan ligan untuk membentuk interaksi dengan makromolekul sehingga semakin negatif nilainya, maka proses yang terjadi berjalan semakin spontan. Reaksi yang spontan mengakibatkan semakin mudah ligan berinteraksi pada sisi aktif makromolekul sehingga dapat diprediksikan bahwa aktivitasnya juga semakin besar (Hardjono, 2012).

Secara kimiawi ligan berikatan pada sekuen asam amino yang dimiliki oleh reseptor (Syahputra, 2015). Apabila ikatan suatu molekul memiliki jenis interaksi yang berbeda-beda maka akan memiliki nilai ikatan yang berbeda pula. Beberapa jenis interaksi antara molekul seperti ikatan kovalen, ikatan ion, ikatan hidrogen, ikatan Van der Waals, ikatan hifrofob, dan ikatan dipol-dipol (Siswandono dan Soekardjo, 2000).

## 1. Ikatan kovalen

Ikatan kovalen terbentuk bila ada dua atom saling menggunakan sepasang elektron secara bersama-sama. Interaksi obat reseptor melalui

ikatan kovalen menghasilkan kompleks yang cukup stabil, dan sifat ini dapat digunakan untuk tujuan pengobatan tertentu seperti obat antikanker.

## **2. Ikatan ion**

Ikatan ion adalah ikatan yang dihasilkan oleh daya tarik menarik elektrostatik antara ion-ion yang muatannya berlawanan. Kekuatan tarik menarik akan semakin berkurang bila jarak antar ion makin jauh, dan pengurangan tersebut berbanding terbalik dengan jaraknya. Makromolekul dalam sistem biologis yang berfungsi sebagai komponen reseptör mengandung gugus protein dan asam nukleat yang bervariasi. Gugus kation protein berupa gugus amino yang terdapat pada asam-asam amino seperti lisin, glutamin, asparagin, arginin, glisin, dan histidin. Gugus-gugus anion protein berupa gugus-gugus karboksilat, misalnya pada asam aspartat dan glutamat, serta gugus sulfihidril pada metionin.

## **3. Interaksi ion-dipol dan dipol-dipol**

Adanya perbedaan keelektronegatifan atom C dengan atom yang lain, seperti O dan N, akan membentuk distribusi elektron tidak simetris atau dipol yang mampu membentuk ikatan dengan ion atau dipol lain, baik yang mempunyai daerah kerapatan elektron tinggi maupun rendah.

## **4. Ikatan hidrogen**

Ikatan hidrogen merupakan suatu ikatan antara atom H yang mempunyai muatan positif parsial dengan atom lain yang bersifat

elektronegatif dan mempunyai sepasang elektron bebas dengan oktet lengkap seperti O, N, dan F. Ikatan hidrogen terjadi pada senyawa yang memiliki gugus-gugus seperti OH...O, NH...O, OH...N, NH...F, OH...S. Ada dua ikatan hidrogen yakni ikatan hidrogen intramolekul (terjadi dalam suatu molekul) dan ikatan hidrogen intermolekul (terjadi antar molekul-molekul). Kekuatan ikatan intermolekul lebih lemah dibandingkan dengan intramolekul.

## 5. Ikatan Van der Waals

Ikatan Van der Waals merupakan kekuatan tarik menarik antara molekul atau atom yang tidak bermuatan, dan letaknya berdekatan atau jaraknya 4-6 Å. Ikatan ini terjadi karena sifat kepolarisasi molekul atau atom. Meskipun secara individu lemah tetapi hasil penjumlahan ikatan Van der Waals merupakan faktor pengikat yang cukup bermakna, terutama untuk senyawa-senyawa yang mempunyai berat molekul tinggi. Ikatan Van der Waals terlibat pada interaksi cincin benzen dengan daerah bidang datar reseptor dan pada interaksi rantai hidrokarbon dengan makromolekul atau reseptor.

## 6. Ikatan hidrofob

Ikatan hidrofob merupakan salah satu kekuatan penting pada proses penggabungan daerah non polar molekul obat dengan daerah non polar reseptor biologis. Daerah non polar molekul obat yang tidak larut dalam air dan molekul-molekul air disekelilingnya akan bergabung melalui ikatan

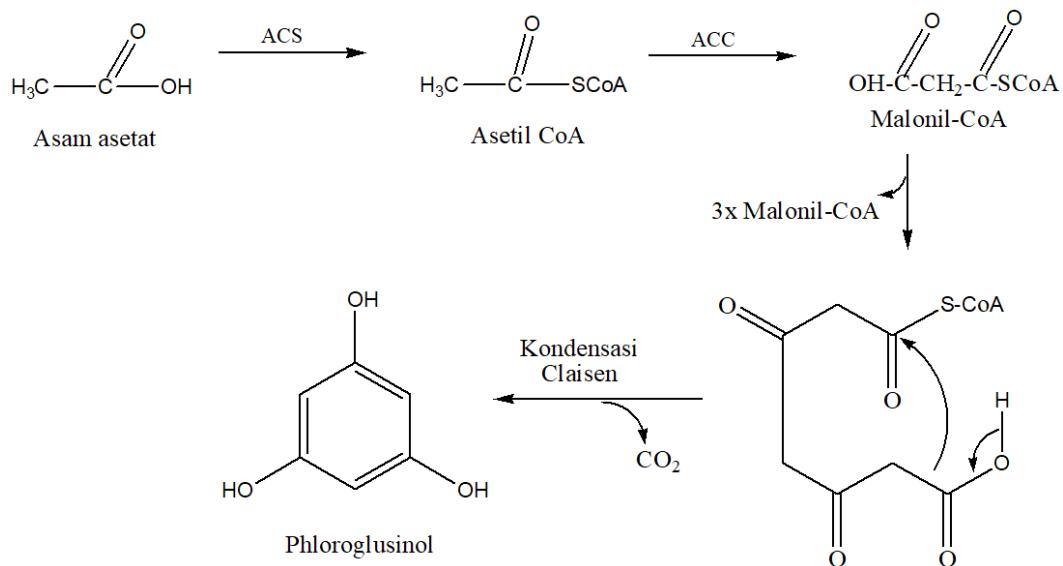
hidrogen membentuk struktur *quasi-crystalline* (*icebergs*). Bila dua daerah non polar, seperti gugus hidrokarbon molekul obat dan daerah non polar reseptor, bersama-sama berada dalam lingkungan air, maka akan mengalami suatu penekanan sehingga jumlah 10 molekul air yang kontak dengan daerah-daerah non polar tersebut menjadi berkurang. Akibatnya struktur *quasi-crystalline* akan pecah menghasilkan peningkatan entropi yang digunakan untuk isolasi struktur non polar.

### **J. Tahap Biogenesis Metabolit Sekunder**

Jalur biogenesis metabolit sekunder pada isolat yang ditemukan dapat melalui jalur asam mevalonat, shikimat, dan poliketida.

#### **1. Jalur biogenesis phloroglusinol**

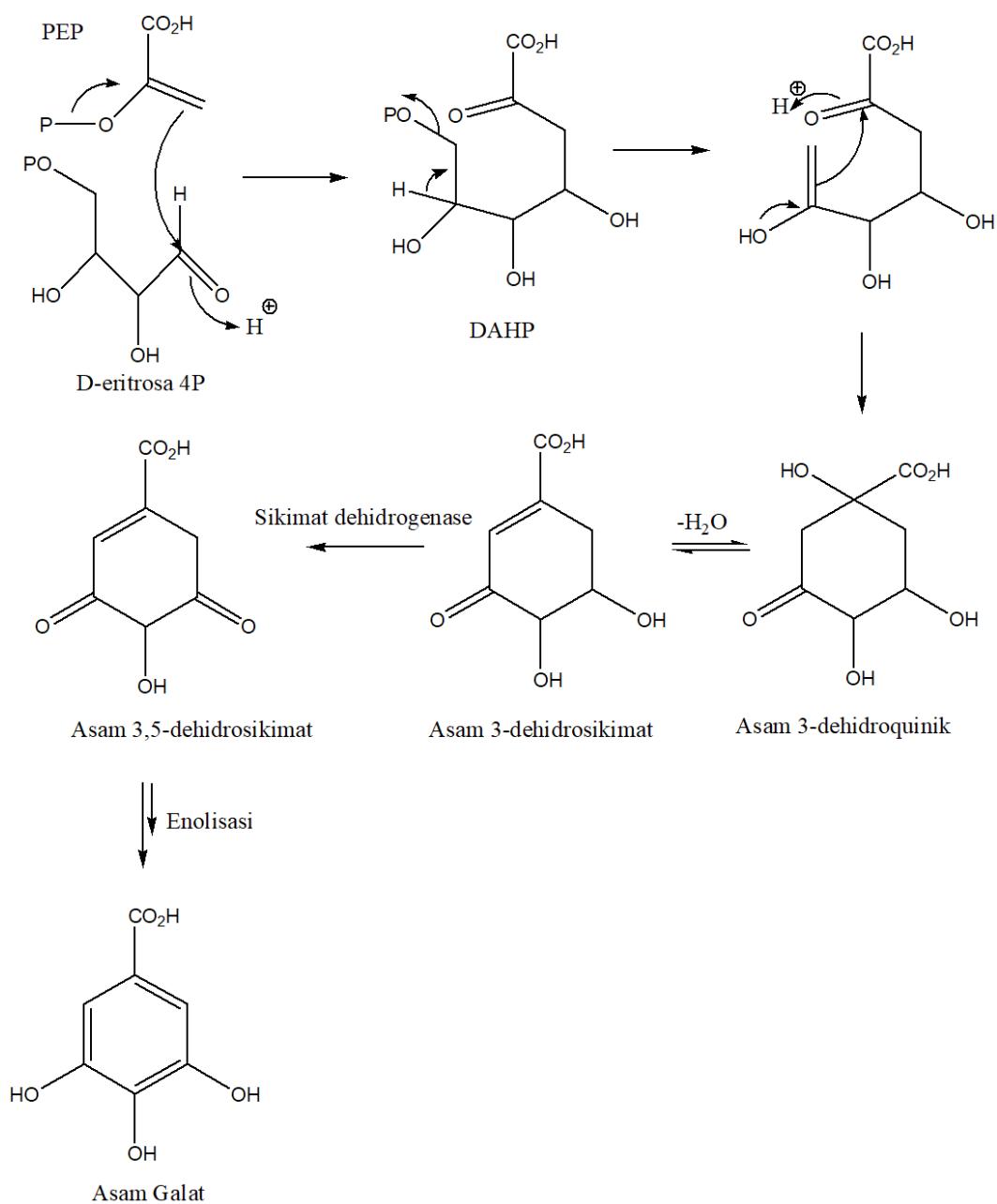
Jalur biogenesis phloroglusinol dimulai dari glikolisis yang mengkonversi glukosa menjadi asam piruvat, selanjutnya asam piruvat masuk ke jalur asetat-malonat/poliketida. Asam asetat yang diaktifkan oleh asetil Co-enzym A sintase (ACS) menghasilkan asetil Co-A. Pembentukan malonil Co-A dari asetil Co-A dikatalisis oleh enzim asetil Co-A karboksilase (ACC), selanjutnya terjadi reaksi kondensasi dengan tiga unit malonil Co-A menjadi poli- $\beta$ -ketoester. Poli- $\beta$ -ketoester kemudian mengalami kondensasi Claisen diikuti dekarboksilasi dan siklikasi sehingga menghasilkan phloroglusinol (Dewick, 2009). Jalur biogenesis dapat dilihat pada **Gambar 12**.



Gambar 12. Jalur biogenesis phloroglucinol

## 2. Jalur biosintesis asam galat

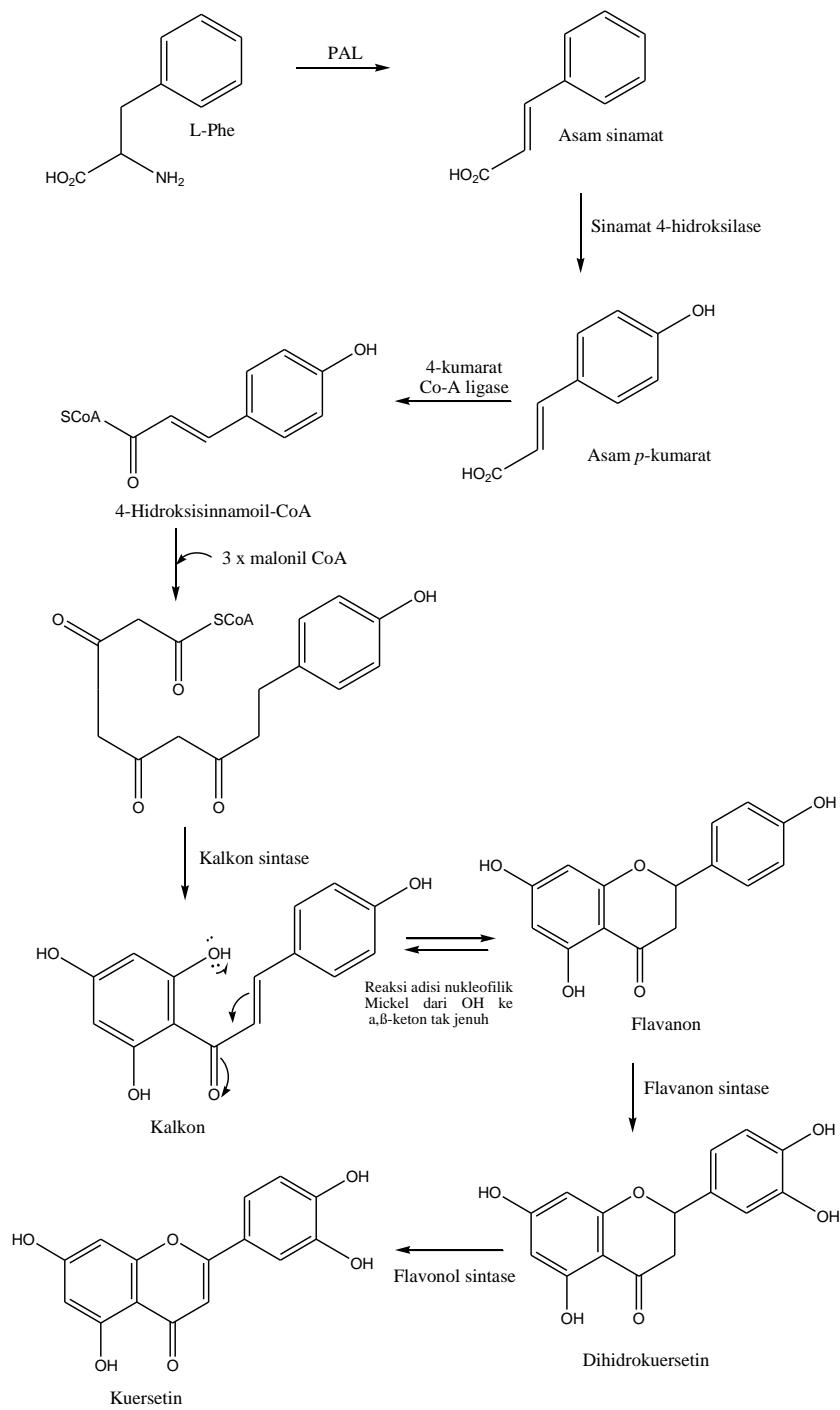
Biogenesis asam galat dimulai dari pospoenolpiruvat (PEP) yang mengikat karbon karbonil dari *D*-eritrosa 4P membentuk *D*-arabino-heptulosonat-7-fosfat (DAHP). DAHP akan kehilangan oksigen fosfat (OP) diikuti reaksi siklisisasi membentuk asam 3-dehidroquinik, senyawa ini mengalami reaksi dehidrasi membentuk asam 3-dehidrosikimat. Asam 3-dehidrosikimat melalui enzim sikimat dehidrogenase (SDH) membentuk asam 3,5-dehidrosikimat dan mengalami dua kali enolisasi menjadi asam galat (Dewick, 2009). Jalur biogenesis asam galat dilihat pada **Gambar 13.**



Gambar 13. Jalur biogenesis asam galat

### 3. Jalur biogenesis kuersetin

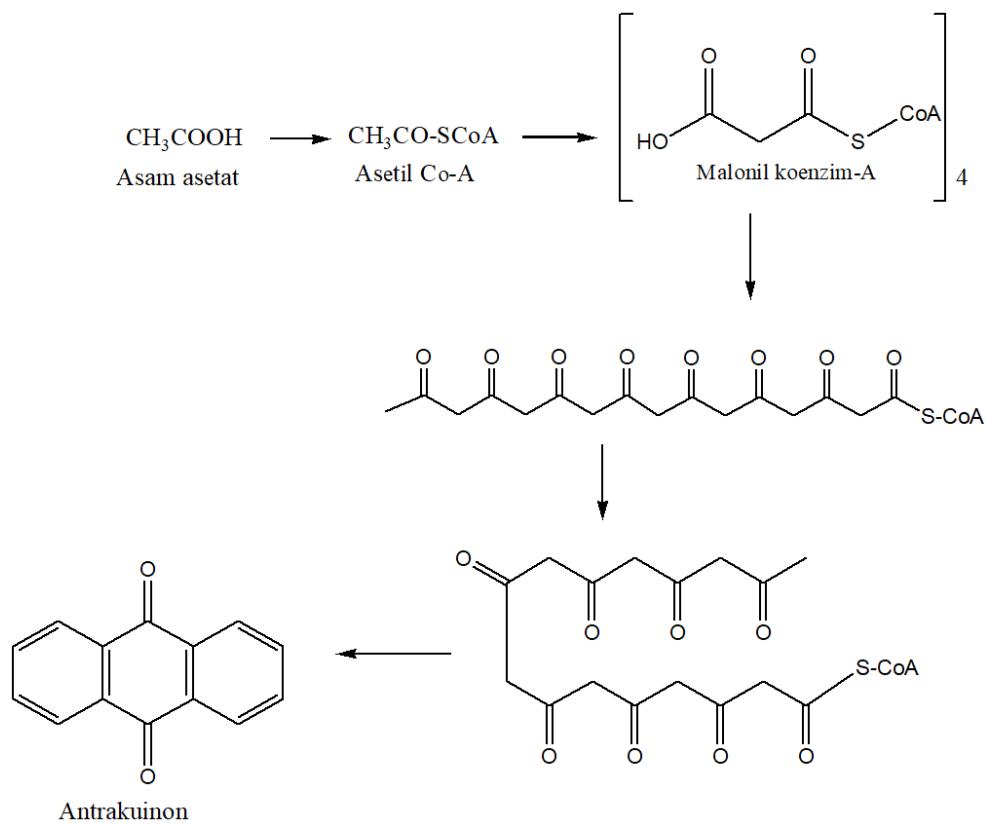
Kuersetin adalah salah satu flavonol dari kelompok dari kelompok senyawa flavonoid yang diperoleh hamper diseluruh tumbuhan. Kuersetin merupakan aglikon dari molekul rutin tanpa glikosida yang memiliki sifat fisikokimia yang penting diantaranya adalah sebagai antioksidan yang kuat, memiliki daya antihistamin, dan dapat memperlambat *heat shock protein* yang dapat menyebabkan apoptosis pada sel-sel kanker. Biogenesis kuersetin dalam sel tumbuhan berasal dari asam amino L-phenilalanin yang berperan sebagai prekursor. L-phenilalanin dideaminasi non-oksidatif terlebih dahulu oleh enzim phenilalanin amonialiasase (PAL) sehingga menjadi asam sinamat, selanjutnya dioksidasi pada posisi para oleh enzim sinamat 4-hidroksilase menghasilkan asam *p*-kumarat. Aktivasi gugus hidroksil pada asam *p*-kumarat dilakukan dengan bantuan enzim 4-kumarat Co-A ligase menjadi sinamoil Co-A. Sinamoil-CoA dengan tiga unit malonil CoA, melalui kondensasi Claisen dan dibantu oleh enzim kalkon sintase sehingga terbentuk kalkon. Kalkon bertindak sebagai prekursor untuk berbagai macam turunan flavonoid di alam. Sebagian besar mengandung cincin heterosiklik enam, yang dibentuk oleh reaksi adisi nukleofilik jenis Michael dari gugus fenol pada keton tak jenuh yang menghasilkan flavanon. Flavanon mengalami reaksi hidroksilasi menjadi dihidrokuersetin oleh enzim flavanon sintase. Dihidrokuersetin selanjutnya terjadi reaksi oksidasi menjadi kuersetin oleh enzim flavonol sintase seperti tampak pada **Gambar 14** (Dewick, 2009).



Gambar 14. Jalur biogenesis kuersetin

#### 4. Jalur biogenesis antrakuinon

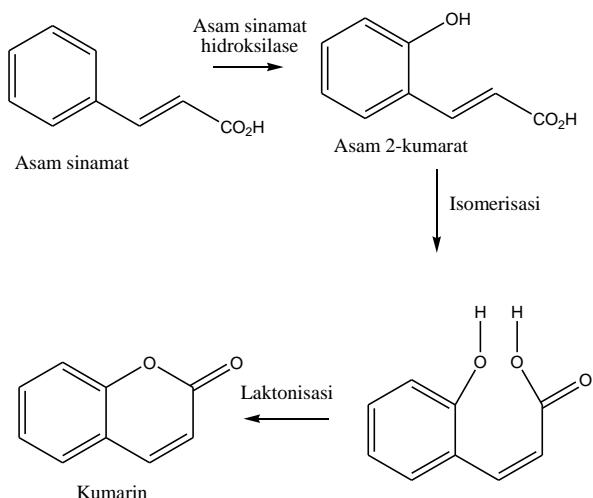
Biogenesis antrakuinon berasal dari rantai poliasetil, yang menurunkan senyawa-senyawa poliketida berasal dari penggabungan unit-unit asam asetat. Antrakuinon merupakan metabolit sekunder dengan struktur tersiklik dengan dua cincin aromatis disamping dengan struktur siklik ditengah mengandung diketon. Antrakuinon merupakan hasil siklisis dari ester poli- $\beta$ -keto C16 hasil kondensasi asetil-CoA dengan 4 malonil-CoA yang dilanjutkan dengan siklisis mengikuti mekanisme reaksi aldol maka terbentuklah antrakuinon (Dewick, 2009). Biogenesis antrakuinon dapat dilihat pada **Gambar 15**.



Gambar 15. Jalur biogenesis antrakuinon

## 5. Jalur biogenesis kumarin

Kumarin dari segi biogenesis berasal dari asam sinamat melalui enzim asam sinamat hidroksilase, cincin aromatik akan mengalami hidroksilasi orto ke rantai samping menjadi asam 2-kumarat. Asam 2-kumarat membentuk konfigurasi cis seterusnya menjalani isomerisasi. Setelah molekul berada dalam konfigurasi cis, siklisasi dapat terjadi antara gugus hidroksil dan asam karboksilat yang menghasilkan pembentukan lakton dan penghilangan air sebagai produk samping hingga terbentuk kumarin seperti pada **Gambar 16** (Dewick, 2009).



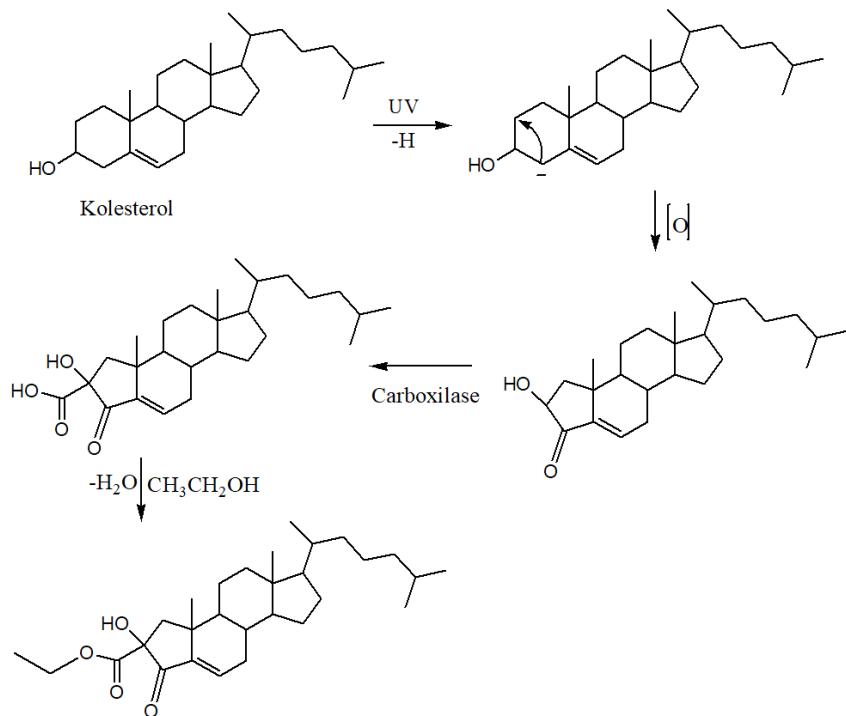
Gambar 16. Jalur biogenesis kumarin

## 6. Jalur biogenesis 2-etoksikarbonil-2 $\beta$ -hidroksi-A-nor-koles-5-en-4-on (EHC)

Jalur biogenesis senyawa 2-etoksikarbonil-2 $\beta$ -hidroksi-A-nor-koles-5-en-4-on, dimulai dari kolesterol yang kekurangan satu atom hidrogen

kemudian mengalami penataan ulang membentuk siklik 5. Tahap selanjutnya mengalami reaksi oksidasi diikuti karboksilasi oleh enzim karboksilase. Reaksi selanjutnya yaitu esterifikasi melalui penambahan molekul etanol hingga terbentuk senyawa target seperti tampak pada

**Gambar 17.**

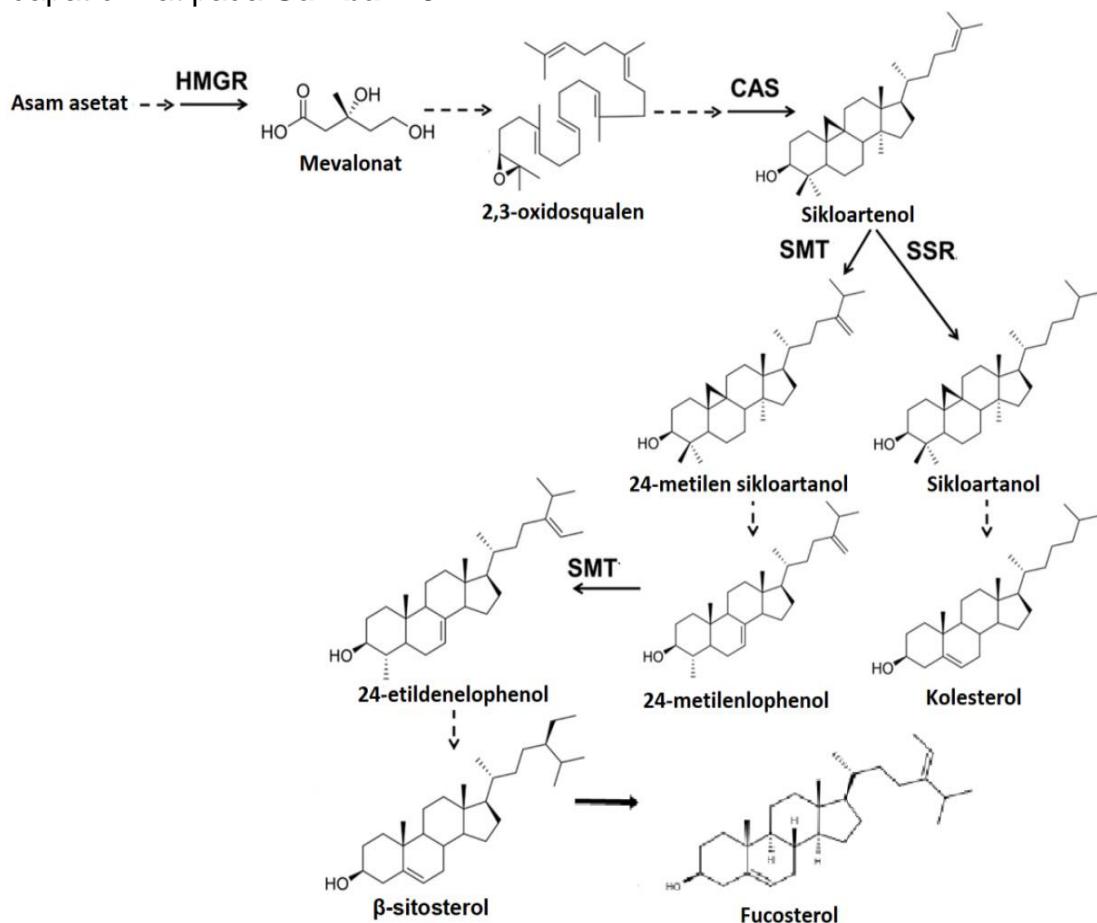


Gambar 17. Jalur biogenesis 2-etoksikarbonil-2 $\beta$ -hidroksi-A-nor koles-5-en-4-on

## 7. Jalur biogenesis $\beta$ -sitosterol, kolesterol, dan fukosterol

Biogenesis  $\beta$ -sitosterol, kolesterol, dan fukosterol dimulai melalui jalur asam mevalonat, yaitu asam asetat melalui kondensasi Claisen dan beberapa tahap reaksi serta melibatkan aktivitas enzim hidrometilglutaril Co-A reduktase (HMGR) menjadi asam mevalonat. Selanjutnya pembentukan senyawa terpen dengan reaksi fosforilasi, eliminasi asam

fosfat membentuk isopentenil difosfat (IPP), IPP dapat berisomerasi menjadi dimetil alil pirofosfat (DMAPP) dan akan bergabung hingga menjadi senyawa 2,3-oxidosqualen. Senyawa 2,3-oxidosqualen melalui beberapa tahap reaksi dengan enzim sikloartenol sintase (CAS) membentuk sikloartenol. Sikloartenol dengan enzim sterol sterin reductase (SSR) membentuk sikloartanol yang akhirnya membentuk kolesterol. Enzim sterol metil transferase (SMT), melalui reaksi dehidrogenasi dan penataan ulang membentuk  $\beta$ -sitosterol dan mengalami dehidrogenasi menjadi fukosterol. Jalur biogenesis  $\beta$ -sitosterol, kolesterol, dan fukosterol dapat dilihat pada **Gambar 18**.



Gambar 34. Jalur biogenesis kolesterol,  $\beta$ -sitosterol, dan fukosterol

## K. Kerangka Pikir Penelitian dan Hipotesis

### 1. Kerangka pikir

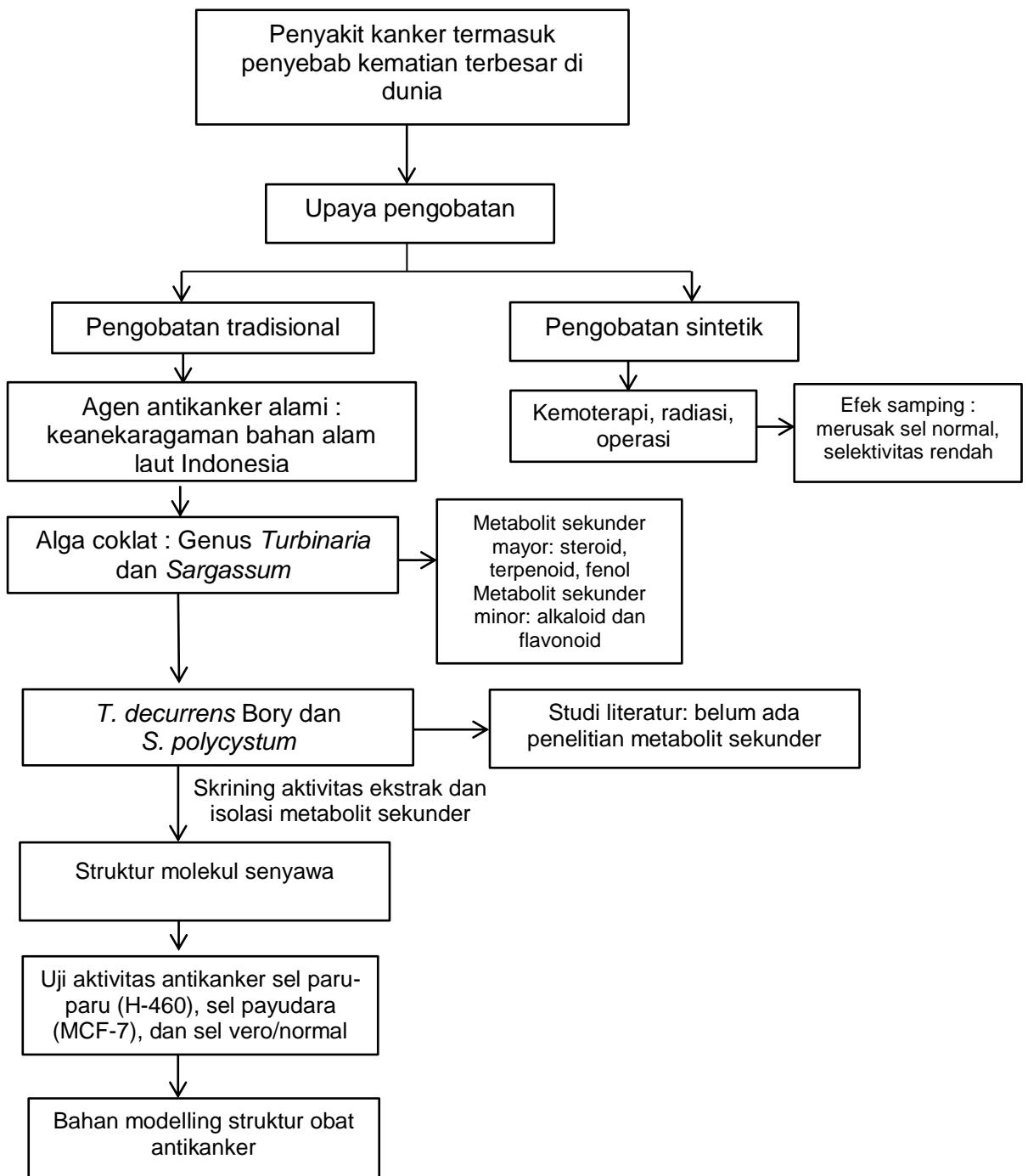
Penyakit kanker merupakan salah satu penyebab kematian terbesar di dunia. Hingga kini belum ditemukan obat kanker yang dapat menghancurkan sel kanker tanpa merusak sel-sel normal. Hal ini mendorong para peneliti untuk mencari senyawa bioaktif terutama dari bahan alam yang berasal dari lingkungan laut. Alga menjadi salah satu bahan alam laut yang memiliki prospek untuk dikembangkan sebagai bahan antikanker.

Alga coklat merupakan salah satu kelas dari alga berdasarkan zat warna atau pigmentasinya, pigmen yang lebih dominan adalah xantofil yang menyebabkan alga berwarna coklat. Alga coklat mempunyai sekitar 1500-2000 spesies yang telah diidentifikasi, dua di antara genus tersebut adalah *Sargassum* dan *Turbinaria*. Pada negara-negara berkembang alga coklat dimanfaatkan untuk makanan ternak, pupuk, dan industri farmasi.

Hasil penelusuran metabolit sekunder alga coklat khususnya genus *Sargassum* dan *Turbinaria* diperoleh aktivitas yang menarik. Ekstrak diklorometan *S. polycystum* memiliki aktivitas sitotoksik terhadap sel A549 (Sandoval, 2016). Ekstrak etil asetat *T. decurrents* Bory sebagai antioksidan, antikanker sel heLa, dan sel T47D (Nursid *et al.*, 2014). Ekstrak etanol *T. decurrents* Bory juga bersifat sebagai antikanker usus

(Qurrota'Ayun *et al.*, 2018). Fukosantin pada *S. polycystum* sebagai antikanker sel H1299 (Jaswir *et al.*, 2011) dan antikanker sel MCF-7 (Nursid *et al.*, 2017).

Beberapa hasil penelitian yang telah diuraikan dalam kerangka fikir ini akan dijadikan acuan dalam pencarian senyawa metabolit sekunder yang berpotensi sebagai antikanker dari alga coklat asal Sulawesi Selatan. Keragaman spesies kepulauan Spermonde menjadi peluang mendapatkan senyawa sebagai antikanker. Proses isolasi dan pemurnian metabolit sekunder dari alga coklat *S. polycystum* dan *T. decurrents* Bory dilakukan dengan beberapa tahapan; meliputi preparasi sampel, ekstraksi, fraksinasi, dan pemurnian. Isolat yang telah murni dianalisis dengan spektroskopi yang meliputi FT-IR, MS, dan NMR. Data hasil spektroskopi diinterpretasi dan ditentukan struktur molekulnya. Senyawa isolat kemudian dilakukan pengujian antikanker payudara sel MCF-7, sel paru-paru H-460, dan sel normal vero. Selain itu, prediksi secara *in silico* dilakukan melalui *molecular docking* senyawa dalam menghambat aktivitas protein HER. Adapun kerangka pikir penelitian disertasi ini ditampilkan pada **Gambar 19**.



Gambar 19. Bagan kerangka pikir penelitian

## **2. Hipotesis**

Hipotesis pada penelitian ini adalah:

1. ekstrak memiliki toksisitas terhadap *A. salina* Leach,
2. pada alga coklat dapat ditemukan metabolit sekunder steroid, terpenoid, dan polifenol baik yang baru maupun yang telah ditemukan sebelumnya,
3. senyawa hasil isolasi dari alga coklat memiliki aktivitas antikanker,
4. di dalam analisis *molecular docking* secara *in silico*, senyawa hasil isolasi menghambat protein HER.