

INTISARI

Famili meliaceae mengandung beragam senyawa dengan aktivitas sitotoksik pada sel kanker. Duku (*Lansium domesticum*) merupakan salah satu anggota famili meliaceae dan banyak tumbuh di Indonesia. Berdasarkan hasil riset, buah dan kulit buah *L.domesticum* mengandung senyawa dengan aktivitas sitotoksik. Penelitian ini bertujuan untuk mengisolasi, mengidentifikasi senyawa dari kulit buah *L.domesticum*. Selanjutnya, penelitian ini bertujuan mengetahui aktivitas sitotoksik senyawa yang diisolasi dari kulit buah *L.domesticum* pada beberapa sel kanker serta pengaruh senyawa aktif terhadap apoptosis dan siklus sel kanker.

Proses isolasi senyawa bioaktif dilakukan dengan ekstraksi, fraksinasi, kromatografi kolom vakum dan kromatografi lapis tipis preparatif. serbuk kering kulit buah duku dimaserasi dengan pelarut etil asetat. Ekstrak etil asetat ditriturasi dengan n-heksana menghasilkan fraksi larut n-heksana (A) dan fraksi tidak larut n-heksana (B). Ekstrak dan fraksi diuji aktivitas sitotoksik. Uji aktivitas sitotoksik dilakukan dengan metode *MTT assay* pada empat sel kanker (T-47D, Hela, WiDr, HepG2) dan sel normal Vero. Fraksi teraktif dipisahkan dengan kromatografi cair vakum. Fase diam yang digunakan adalah silika gel PF₂₅₄ serta fase gerak n-heksana:etil asetat dan n-heksana:aseton dengan elusi gradien. Monitoring dilakukan dengan kromatografi lapis tipis (KLT). Pemisahan dilanjutkan dengan KLT-preparatif dengan fase diam silika gel PF₂₅₄ serta fase gerak n-heksana:aseton (6:1 % v/v) dan n-heksana:kloroform (10:0,5 %v/v)]. Isolat yang diperoleh ditentukan titik leburnya dan dianalisis spektrofotometri UV, spektroskopi IR, GC-MS, ¹H-NMR, ¹³C-NMR. Isolat diuji aktivitas sitotoksiknya pada sel kanker dan normal. Isolat yang menunjukkan sitotoksitas paling poten pada satu sel kanker terpilih dianalisis apoptosis dan siklus sel dengan *flowcytometry*. Analisis *flowcytometry* dilakukan pada dosis tunggal dan kombinasi. Pada dosis tunggal, konsentrasi yang digunakan adalah ½ IC₅₀ dan IC₅₀. Pada dosis kombinasi, isolat yang paling poten dikombinasikan dengan doksorubisin dengan dosis ½ IC₅₀. Pemberian kombinasi dilakukan dengan dua acara yaitu pemberian bersamaan dan pemberian waktu berbeda.

Hasil isolasi dan identifikasi yaitu isolat 1 yang merupakan triterpenoid Lamesticum A serta isolat 2 dan isolat 3 yang diduga suatu seskuiterpenoid aldehid. Ekstrak, fraksi A, fraksi B, *Lamesticum A*, isolat 2 dan isolat 3 dari kulit buah *L.domesticum* memiliki aktivitas sitotoksik paling poten pada sel kanker payudara (T-47D) dengan nilai IC₅₀ sebesar 29,41 ± 0,67; 43,51 ± 1,77; 25,56 ± 0,64; 15,68 ± 0,29; 39,18 ± 1,54 dan 48,58 ± 0,96 µg/mL. Lamesticum A dan isolat 2 menginduksi apoptosis pada sel T-47D serta menginduksi *cell cycle arrest* pada fase S. *Lamesticum A* memiliki aktivitas paling poten dibanding isolat 2 dan 3. Kombinasi doksorubicin dan *lamesticum A* pada sel T-47D. Kombinasi *Lamesticum A* dan doksorubicin dengan pemberian waktu berbeda menginduksi apoptosis lebih baik dibanding pemberian pada waktu bersamaan.

Kata kunci : *Lansium domesticum* Corr., sitotoksik, siklus sel, apoptosis

ABSTRACT

The Meliaceae family contains various compounds with cytotoxic activity on cancer cells. Duku (*Lansium domesticum*) is a member of the Meliaceae family and is widely grown in Indonesia. Based on the research results, the fruit and peel of *L. domesticum* fruit contain compounds with cytotoxic activity. This study aims to isolate and identify compounds from *L. domesticum* fruit peel. Furthermore, this study aimed to determine the cytotoxic activity of compounds isolated from the skin of *L. domesticum* fruit on several cancer cells and the effect of the active compounds on apoptosis and cancer cell cycle.

The process of isolation of bioactive compounds was carried out by extraction, fractionation, vacuum column chromatography and preparative thin layer chromatography. Duku fruit peel dry powder was macerated with ethyl acetate as solvent. The ethyl acetate extract was triturated with n-hexane to produce a soluble fraction of n-hexane (A) and an insoluble fraction of n-hexane (B). Extracts and fractions were tested for cytotoxic activity. Cytotoxic activity assay was carried out using the MTT assay method on four cancer cells (T-47 D, Hela, WiDr, HepG2) and normal Vero cells. The active fraction was separated by vacuum liquid chromatography. The stationary phase used was silica gel PF₂₅₄ and the mobile phases were n-hexane:ethyl acetate and n-hexane:acetone with gradient elution. Monitoring was carried out by thin layer chromatography (TLC). The separation was continued by preparative TLC with silica gel PF₂₅₄ as the stationary phase and mobile phase n-hexane:acetone (6:1% v/v) and n-hexane:chloroform (10:0,5 %v/v). The obtained isolates were determined by their melting points and analyzed by UV spectrophotometry, IR spectroscopy, GC-MS, ¹H-NMR, and ¹³C-NMR. The isolates were tested for their cytotoxic activity on cancer and normal cells. Isolates that showed the most potent cytotoxicity in selected cancer cells were analyzed for apoptosis and cell cycle by flowcytometry. Flowcytometry analysis was performed on single and combination doses. In a single dose, the concentrations used are IC₅₀ and ½ IC₅₀. In the combined dose, the most potent isolate was combined with doxorubisin at a dose of ½ IC₅₀. Combination giving is carried out in two events, namely concurrent giving and giving at different times.

Isolation and identification of bioactive compounds from the fruit skin of *L. domesticum* found the presence of terpenoids, namely isolate 1 which is a triterpenoid Lamesticum A and isolate 2 and isolate 3 which are suspected to be an aldehyde sesquiterpenoid. Extract, fraction A, fraction B, lamesticum A, isolate 2 and isolate 3 from the skin of *L. domesticum* fruit had the most potent cytotoxic activity on breast cancer cells (T-47D) with IC₅₀ values of 29.41 ± 0.67; 43.51 ± 1.77; 25.56 ± 0.64; 15.68 ± 0.29; 39.18 ± 1.54 and 48.58 ± 0.96 g/mL, respectively. Lamesticum A and isolate 2 induce apoptosis in T-47D cells and induce cell cycle arrest in phase S. Lamesticum A has the most potent activity compared to isolates 2 and 3. The combination of doxorubisin and lamesticum A in T-47D cells. The combination of lamesticum A and doxorubisin with different timings induces apoptosis better than those given at the same time.

Keywords: *Lansium domesticum* Corr., cytotoxic, cell cycle, apoptotic