

Aktivitas Antikanker Tanaman Genus *Clerodendrum* (Lamiaceae): Sebuah Kajian

Anticancer Activity Of Plant Genus *Clerodendrum* (Lamiaceae): A Review

Donald Emilio Kalonio^{1,2*}, Rini Hendriani¹ dan Elisabeth N. Barung²

¹Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran

²Jurusan Farmasi, Politeknik Kesehatan Kemenkes Manado, Jl. Raya Bandung, Sumedang Km 21 Jatinangor 45363

ABSTRAK

Tanaman dari genus *Clerodendrum* (Lamiaceae) tersebar luas di daerah tropis dan subtropis. Tanaman dari genus ini digunakan secara empiris maupun ilmiah sebagai antiinflamasi, antidiabetes, antimalaria, antivirus, antihipertensi, hipolipidemik, antioksidan, dan antitumor. Hasil prediksi simulasi penambatan molekul kandungan kimia tanaman ini berpotensi memberikan efek antikanker. Tulisan ini bertujuan untuk mengkaji aktivitas antikanker tanaman genus *Clerodendrum* berdasarkan data ilmiah. Metode yang digunakan dalam kajian ini adalah studi literatur. Pencarian data ilmiah dilakukan secara online (pada database PubMed, Science Direct dan Google Scholar) dan penelusuran pada berbagai buku (Farmakope Herbal Indonesia dan PROSEA). Sebanyak 12 tanaman dari genus *Clerodendrum* memiliki aktivitas antikanker in vitro maupun in vivo, sehingga berpotensi untuk dikembangkan sebagai sumber senyawa aktif baru dengan aktivitas antikanker.

Kata Kunci: Genus *Clerodendrum*; Aktivitas Antikanker; In Vitro; In Vivo

ABSTRACT

Plants of the genus *Clerodendrum* (Lamiaceae) is widespread in tropical and subtropical regions. Plants of this genus are used both empirically and scientifically as anti-inflammatory, antidiabetic, antimalarial, antiviral, antihypertensive, hypolipidemic, antioxidant, and antitumor. Results of the molecular docking simulation of chemical content of these plants could potentially provide an anticancer effect. This paper aims to review the anticancer activity of plant genus *Clerodendrum* based on scientific data. The method used in this study is the literature study. Searches were conducted online (in the database PubMed, Science Direct and Google Scholar) and on various books (Farmakope Herbal Indonesia and PROSEA). A total 12 plants of the genus *Clerodendrum* have anticancer activity in vitro and in vivo, thus potentially to be developed as a source of new active compounds with anticancer activity.

Keywords: Genus *Clerodendrum*; Anticancer Activity; In Vitro; In Vivo

PENDAHULUAN

Kanker adalah salah satu penyebab kematian terbanyak pada manusia. Pada tahun 2015, kanker menempati urutan kedua (8,8 juta atau 22%) penyebab kematian akibat penyakit tidak menular terbanyak pada populasi global (WHO 2017). Tingginya kasus kanker baru dan angka kematian akibat kanker dapat disebabkan oleh faktor resiko perilaku dan pola makan. Faktor-faktor tersebut adalah indeks massa tubuh yang tinggi, kurangnya konsumsi sayur dan buah, kurangnya aktivitas fisik, merokok dan konsumsi alkohol yang berlebihan (Pusdatin 2015). Berbagai upaya dilakukan untuk mengobati kanker, termasuk didalamnya menggunakan

tanaman obat. Produk alami telah terbukti bermanfaat dalam pengembangan obat antikanker terutama yang berasal dari tumbuhan tinggi (Pan *et al.* 2012)

Tumbuhan obat telah digunakan sejak zaman dahulu untuk pengobatan berbagai macam penyakit termasuk kanker. Keanekaragaman tumbuhan yang sangat besar merupakan sumber yang sangat potensial dari bahan alam/senyawa kimia yang memiliki aktivitas antitumor dan sitotoksik. Banyak penelitian melaporkan hubungan antara mengkonsumsi tanaman obat dan karsinogenitas. Kandungan berbagai senyawa fitokimia dalam tanaman obat telah terbukti mampu mengobati kanker pada tahap inisiasi, promosi dan progresi (Shanmugapriya *et al.* 2016; Gogoi *et al.* 2017). Tanaman yang memiliki potensi sebagai antikanker adalah tanaman genus *Clerodendrum*.

Correspondence author: Donald Emilio Kalonio
Email: donaldemilio.k@gmail.com

Tanaman dari genus *Clerodendrum* (Lamiaceae) tersebar luas di daerah tropis dan subtropis sebagai pohon-pohon kecil, semak atau herba (Shrivastava & Patel 2007) dan pertama kali dideskripsikan oleh Linnaeus pada tahun 1753 dengan mengidentifikasi *C. infortunatum* L. (Leeratiwong *et al.* 2011). Genus *Clerodendrum* terbagi atas tiga kelompok besar berdasarkan distribusi geografi yaitu klade Asia, klade Afrika dan klade *Pantropical Coastal* (Steane *et al.* 1997; Steane *et al.* 1999; Yuan *et al.* 2010). Di Indonesia terdapat 17 tanaman dari genus *Clerodendrum* yang tumbuh, yaitu *C. calamitosum*, *C. colebrookianum*, *C. deflexum*, *C. disparifolium*, *C. haematolasium*, *C. indicum*, *C. infortunatum*, *C. intermedium*, *C. japonicum*, *C. laevifolium*, *C. minahassae*, *C. myrmecophila*, *C. nutans*, *C. paniculatum*, *C. umbratile*, dan *C. villosum* (Leeratiwong *et al.* 2011) dan *C. serratum* (Depkes RI 2011)

Tanaman genus *Clerodendrum* digunakan dalam pengobatan tradisional oleh berbagai suku yang tersebar di Asia dan Afrika. Secara empiris tanaman genus *Clerodendrum* digunakan untuk pengobatan rematik, asma, inflamasi, batuk, infeksi serofulou, penyakit kulit, penurunan demam, penyakit Beriberi, diabetes, hipertensi, jaundice, tifoid, sifilis, tumor, ascariasis, gonorrhoe, dispepsia, dan batu ginjal. Tanaman genus *Clerodendrum* memiliki efek sedatif, astringensia, diuretik, antibakteri, dan dapat digunakan sebagai antidotum keracunan ikan. Berdasarkan hasil penelitian secara *in vitro* maupun menggunakan hewan uji, tanaman genus *Clerodendrum* memiliki potensi sebagai antiinflamasi, antidiabetes, antimalaria, antivirus, antihipertensi, hipolipidemik, antioksidan (Shrivastava & Patel 2007).

Kandungan kimia dalam tanaman genus *Clerodendrum* terdiri atas golongan steroid, terpen, flavonoid, konstituen volatil, glikosida cianogenik, fenolik, karbohidrat, *ribosome-inactivating protein*, pheophorbide sitotoksik (Shrivastava & Patel 2007), saponin (van Valkenburg & Bunyapraphatsara 2002). Sebanyak 53 senyawa fitokimia yang terkandung dalam tanaman genus *Clerodendrum* diuji secara simulasi penambatan molekul (*molecular docking simulation*) pada 18 target protein kanker yang potensial. Hasil simulasi menyimpulkan bahwa lima senyawa yaitu apigenin 7-glucoside, hispidulin, scutellarein-7-O-beta-D-glucuronate, acteoside dan verbascoside memiliki potensi berikatan dengan target protein kanker dan menimbulkan efek terapi. Interaksi ikatan maksimum dengan 17 target obat kanker ditunjukkan oleh apigenin 7-glucoside dan hispidulin (Gogoi *et al.* 2017)

Tanaman genus *Clerodendrum* secara tradisional dimanfaatkan sebagai antitumor (Patel *et al.* 2014) dan untuk membuktikan secara ilmiah dilakukan penelitian baik *in vitro* maupun *in vivo*. Tulisan ini bertujuan mengkaji aktivitas antikanker tanaman genus *Clerodendrum* berdasarkan data ilmiah yang dikumpulkan.

METODOLOGI

Metode yang digunakan adalah studi literatur. Pencarian data ilmiah dilakukan secara *online* dan penelusuran pada berbagai buku. Pencarian secara *online* dilakukan pada *database PubMed*, *Science Direct* dan *Google Scholar* dengan menggunakan kata kunci "*Clerodendrum*", "*Clerodendrum + anticancer*", "*Clerodendrum + antitumor*", "*Clerodendrum + anti proliferation*" dan "*Clerodendrum + cytotoxicity*". Tidak ada batasan bahasa dan waktu publikasi untuk artikel yang disitasi. Artikel ilmiah dari *database online* yang masuk dalam kriteria inklusi adalah *original research* dan menggunakan metode *in vivo* atau metode *in vivo* untuk uji aktivitas antikanker. Penelusuran pada buku dilakukan pada Farmakope Herbal Indonesia (literatur resmi) dan Plant Resources of South-East Asia (PROSEA)

Aktivitas Antikanker Tanaman Genus *Clerodendrum*

Sebanyak 12 tanaman genus *Clerodendrum* memiliki aktivitas antikanker, dan empat diantaranya yaitu *C. calamitosum*, *C. infortunatum*, *C. paniculatum* dan *C. serratum* dibudidayakan atau tumbuh liar di Indonesia (Leeratiwong *et al.* 2011; Depkes RI 2011). Secara tradisional tanaman ini digunakan sebagai antitumor (Patel *et al.* 2014). Data ilmiah dalam tulisan ini membuktikan bahwa tanaman genus *Clerodendrum* memiliki efek sitotoksik sehingga berpotensi untuk dikembangkan sebagai sumber senyawa aktif baru dengan efek antikanker.

Kandungan kimia dalam tanaman genus *Clerodendrum* yang terdiri atas golongan steroid, terpen, flavonoid, konstituen volatil, glikosida cianogenik, fenolik, karbohidrat, *ribosome-inactivating protein*, pheophorbide sitotoksik (Shrivastava & Patel 2007), saponin (van Valkenburg & Bunyapraphatsara 2002) diduga berkontribusi pada efek antikankernya. Lima senyawa yang berhasil diidentifikasi dalam tanaman genus ini yaitu apigenin 7-glucoside, hispidulin, scutellarein-7-O-beta-D-glucuronate, acteoside dan verbascoside menunjukkan interaksi dengan protein kanker melalui simulasi penambatan molekul dan berpotensi menimbulkan efek terapi (Gogoi *et al.* 2017). Senyawa yang telah diisolasi dan terbukti

Tabel I. Aktivitas antikanker tanaman dari genus *Clerodendrum*

No	Nama Tanaman	Bagian Tanaman	Model Pengujian	Referensi
1	<i>C. calamitosum</i>	Daun dan batang	<i>In vitro</i> dengan sel line kanker KB, A549, HCT-8, CAKI-1, MCF-7, SK-MEL-2, 1A9	Cheng <i>et al.</i> 2001
2	<i>C. cyrtophyllum</i>	Daun	<i>In vitro</i> dengan sel line kanker KB, A549, HCT-8, CAKI-1, MCF-7, SK-MEL-2, 1A9	Cheng <i>et al.</i> 2001
3	<i>C. capitatum</i>	Daun	<i>In vitro</i> dengan sel line kanker DLD-1, MCF-7, M14	Bayor <i>et al.</i> 2007
4	<i>C. infortunatum</i> (<i>C. viscosum</i>)	Akar	<i>In vitro</i> pada <i>crown gall tumors</i> , sel kanker serviks, sel DLA	Haque <i>et al.</i> 2000; Sun <i>et al.</i> 2013; Chacko <i>et al.</i> 2015
		Daun	<i>In vivo</i> pada mencit yang diinduksi sel EAC	Das <i>et al.</i> 2010; Sannigrahi <i>et al.</i> 2012
5	<i>C. volubile</i>	Daun	<i>In vitro</i> dengan sel line kanker MCF-7, MDA-MB-231	Erukainure <i>et al.</i> 2016
6	<i>C. paniculatum</i>	Daun	<i>In vivo</i> pada tikus Wistar yang diinduksi sel EAC dan DLA	John <i>et al.</i> 2008
7	<i>C. inerme</i>	Daun	<i>In vivo</i> pada hamster golden Syrian dan mencit Swiss yang diinduksi DMBA <i>In vitro</i> dengan sel line kanker A549, HeLa, HepG2	Manoharan <i>et al.</i> 2006; Renju <i>et al.</i> 2007; Kalavathi & Sagayagiri 2016b; Kalavathi & Sagayagiri 2016a
8	<i>C. myricoides</i>	Kulit akar	<i>In vitro</i> dengan sel line kanker HeLa, HT29, A431, HEp-2	Kamuhabwa <i>et al.</i> 2000; Njeru <i>et al.</i> 2016
9	<i>C. phlomidis</i>	Daun dan <i>Silver nanopartikel</i> (AgNPs) ekstrak daun	<i>In vitro</i> dengan sel line kanker MCF-7, EAC, HT29 <i>In vivo</i> pada tikus Wistar yang diinduksi dengan DEN.	Lakshmi & Bai 2016a; Lakshmi & Bai 2016b; Sriranjani <i>et al.</i> 2016
10	<i>C. serratum</i>	Daun dan <i>Silver nanopartikel</i> (AgNPs) ekstrak daun	<i>In vitro</i> dengan sel EAC <i>In vivo</i> pada mencit Swiss yang diinduksi sel DLA.	Nagdeva <i>et al.</i> 2012; Raman <i>et al.</i> 2015
11	<i>C. bungei</i>		<i>In vivo</i> pada mencit	Shi <i>et al.</i> 1993
12	<i>C. trichotomum</i>	Akar	<i>In vitro</i> dengan sel line kanker A549, 293T WT, BGC-823, KE-97, KB, Huh-7, Jurkat, HeLa	Wang, Zhu, <i>et al.</i> 2013; Wang, Xiong, <i>et al.</i> 2013; Xu <i>et al.</i> 2013

memiliki aktivitas antikanker dari tanaman genus *Clerodendrum* adalah *pheophorbide-related compounds* (purpurin 7 dimethyl ester, pheophorbide *a*, methyl (10*S*)-hydroxypheophorbide *a*) (Cheng *et al.* 2001); asam lemak (asam oleat, asam oktadekanoat, asam n-heksadekanoat, dan 6-metil-2-heptanon) (Erukainure *et al.* 2016); asam oleanolik dan clerodinin A (Sannigrahi *et al.* 2012); abitanone diterpenoid (trichotomone, trichotomone D, trichotomone F, uncinatone, mandarone E, teuvincenone E, dan trichotomone

H) (Wang, Xiong, *et al.* 2013; Wang, Zhu, *et al.* 2013) dan dua senyawa steroid (Xu *et al.* 2013).

Mekanisme antikanker beberapa tanaman genus *Clerodendrum* melalui aktivitas fotositotoksitas (Nakamura *et al.* 1996; Choi *et al.* 2014; Cheng *et al.* 2001), apoptosis, anti-proliferasi dan anti-migrasi (Sun *et al.* 2013; Chacko *et al.* 2015). Aktivitas apoptosis ditunjukkan oleh peningkatan rasio *bax/bcl-2* dan peningkatan ekspresi *caspase 9* (Chacko *et al.* 2015). Sedangkan aktivitas antiproliferasi melalui

inaktivasi MMP-9 dan induksi *cell cycle arrest* (Erukainure *et al.* 2016). Aktivitas antikanker juga ditunjukkan melalui aktivitas antioksidan, modifikasi lipid peroksidasi, menghambat metabolisme karsinogen dan meningkatkan proses detoksifikasinya (Manoharan *et al.* 2006; Renju *et al.* 2007; Lakshmi & Bai 2016a). Pada hewan yang diinduksi sel tumor atau senyawa kimia karsinogen, tanaman genus *Clerodendrum* dengan aktivitas antikanker mampu memperpanjang rentang hidup, mengurangi volume dan jumlah tumor.

Beberapa penelitian yang menunjukkan aktivitas antikanker tanaman genus *Clerodendrum* dapat dilihat pada tabel I.

Clerodendrum calamitosum

Cheng *et al.* (2001) mengisolasi tiga *pheophorbide-related compounds* yaitu purpurin 7 dimethyl ester, *pheophorbide a* dan (10*S*)-hydroxypheophorbide *a* dari daun dan batang tanaman *C. calamitosum* serta menguji aktivitas sitotoksiknya pada sel *epidermoid carcinoma of the nasopharynx* (KB), *human lung carcinoma* (A549), *ileocecal carcinoma* (HCT-8), *kidney carcinoma* (CAKI-1), *breast adenocarcinoma* (MCF-7), *malignant melanoma* (SK-MEL-2), dan *ovarian carcinoma* (1A9) menggunakan SRB assay. Senyawa purpurin 7 dimethyl ester dan *pheophorbide a* menunjukkan aktivitas sitotoksik yang kuat. Nilai ED₅₀ dari kedua senyawa tersebut berturut-turut sebesar 0,7 dan 0,46 µg/ml (sel KB); 1,8 dan 1,5 µg/ml (sel A549); 1,6 dan 1,5 µg/ml (sel HCT-8); 1,3 dan 0,88 µg/ml (CAKI-1); 0,64 dan 0,48 µg/ml (sel 1A9); 1,6 dan 1,6 µg/ml (sel MCF-7); 1,1 dan 0,91 (sel SK-MEL). Sedangkan senyawa (10*S*)-hydroxypheophorbide *a* memiliki aktivitas sitotoksik yang lebih rendah.

Clerodendrum cyrtophyllum

C. cyrtophyllum menunjukkan aktivitas antikanker terhadap berbagai sel kanker. Aktivitas ini dihasilkan oleh dua *pheophorbide-related compounds* yaitu methyl (10*S*)-hydroxypheophorbide *a* dan (10*S*)-hydroxypheophytin *a* yang diisolasi dari daun tanaman ini. Methyl (10*S*)-hydroxypheophorbide *a* menunjukkan aktivitas sitotoksik yang terkuat dibandingkan *pheophorbide-related compounds* lainnya yang terkandung dalam *C. calamitosum* dan *C. cyrtophyllum*, dengan ED₅₀ sebesar 0,3 µg/ml (sel KB); 0,47 µg/ml (sel A549); 0,4 µg/ml (sel HCT-8); 1,9 µg/ml (sel CAKI-1); 0,27 µg/ml (sel 1A9); 0,45 µg/ml sel MCF-7); dan 0,84 µg/ml (sel SK-MEL-2), yang ditentukan dengan SRB assay. Sedangkan senyawa (10*S*)-hydroxypheophytin *a* dilaporkan tidak aktif (Cheng *et al.* 2001).

Efek sitotoksik *Pheophorbide-related compounds* yang diisolasi dari tanaman *C. calamitosum* dan *C. cyrtophyllum* melalui mekanisme fotositotoksitas pada sel tumor (Nakamura *et al.* 1996; Choi *et al.* 2014).

Clerodendrum capitatum

Daun tanaman *C. capitatum* dilaporkan memiliki aktifitas antikanker terhadap sel kanker kolon DLD-1, sel kanker payudara MCF-7 dan sel kanker melanoma M14. Dengan menggunakan metode MTT diperoleh nilai IC₅₀ berturut-turut 86,5; 80 dan 128 µg/ml pada sel-sel kanker tersebut. Mekanisme aktivitas antikanker *C. capitatum* diduga sama dengan aktivitas antikanker yang ditunjukkan oleh *C. calamitosum* dan *C. cyrtophyllum* (Bayor *et al.* 2007)

Clerodendron infortunatum (C. viscosum)

Akar *C. infortunatum* memiliki kemampuan yang signifikan dalam menghambat 33,31% pertumbuhan *crown gall tumors* yang disebabkan oleh bakteri *Agrobacterium tumefaciens* dengan menggunakan metode *potato disk bioassay* (Haque *et al.* 2000). Fraksi air akar *C. viscosum* memiliki aktivitas antikanker serviks. Mekanisme antikanker melalui aktivitas pro-apoptosis, anti-proliferasif, dan anti-migrasi yang tergantung pada dosis (Sun *et al.* 2013) Ekstrak etanol akar *C. infortunatum* menunjukkan aktifitas antiproliferasi pada sel *Dalton's Lymphoma Ascites* (DLA) dengan menggunakan *trypan blue exclusion assay*. Aktivitas antiproliferasi akar *C. infortunatum* yaitu menginduksi mekanisme apoptosis yang ditunjukkan oleh peningkatan rasio *bax/bcl-2* bersamaan dengan peningkatan ekspresi *caspase 9* (Chacko *et al.* 2015).

Penelitian yang dilakukan oleh Das *et al.* (2010) dan Sannigrahi *et al.* (2012) juga melaporkan bahwa ekstrak metanol daun *C. infortunatum* memiliki aktivitas antikanker in vivo pada sel *Ehrlich Ascites Carcinoma* (EAC). Pemberian ekstrak daun *C. infortunatum* dapat meningkatkan rentang hidup dan mengurangi volume tumor pada hewan uji tersebut. Aktivitas antikanker ekstrak daun *C. infortunatum* diduga oleh asam oleanolik dan clerodinin A yang terkandung di dalamnya (Sannigrahi *et al.* 2012).

Clerodendrum volubile

Erukainure *et al.* (2016) mengisolasi asam lemak dari daun *C. volubile* dan dilaporkan memiliki aktivitas antikanker pada sel kanker payudara MCF-7, dengan sedikit atau tidak memiliki efek pada sel kanker payudara MDA-MB-231 dan sel normal CC1. Komponen asam lemak yang berhasil diisolasi terdiri atas asam oleat yang

merupakan kandungan terbesar, asam oktadekanoat, asam n-heksadekanoat, dan 6-metil-2-heptanon. Nilai IC₅₀ dari isolat asam lemak sebesar 6,5 µg/ml yang ditentukan dengan metode MTT. Hasil analisis dengan *fluorescence activated cells sorting* (FACS), isolat asam lemak dapat menghambat proliferasi >90% sel MCF-7, yang bergantung pada peningkatan konsentrasi. Hasil analisis siklus sel dengan *flow cytometry*, penentuan ekspresi protein dengan *western blotting*, reduksi glutation (GSH), katalase, superoksida dismutase (SOD), dan lipid peroksidasi, Erukainure *et al.* (2016) menyimpulkan bahwa aktivitas antiproliferasi asam lemak isolat daun *C. volubile* melalui mekanisme 1) penghambatan ekspresi MMP-9 melalui inaktivasi MMP-9 yang mengaktifasi siklus sel, 2) modulasi homeostatis redoks yang menginaktivasi ekspresi MMP-9 dan fase G₀/G₁ dari siklus sel dan 3) inaktivasi fase G₀/G₁ yang menginduksi *cell cycle arrest*.

Clerodendron paniculatum

Ekstrak etanol daun *C. paniculatum* dengan dosis 200 dan 400 mg dapat meningkatkan lama waktu hidup tikus Wistar dengan tumor cair yang diinduksi dengan sel *Ehrlich Ascites Carcinoma* (EAC) dan dapat mereduksi volume tumor yang diinduksi dengan sel *Dalton's Lymphoma Ascites* (DLA), meskipun tidak signifikan bila dibandingkan dengan kelompok kontrol (John *et al.* 2008).

Clerodendrum inerme

Pemberian oral ekstrak air daun *C. inerme* (500 mg/kg) mampu mengurangi kejadian, volume, beban dan jumlah tumor dari karsinoma sel skuamosa oral (intra bukal) pada hamster golden Syrian yang diinduksi 7,12-dimethylbenz(a)anthracene (DMBA) (Manoharan *et al.* 2006). Ekstrak etanol daun *C. inerme* (300 mg/kg) secara signifikan mencegah kejadian tumor, menurunkan volume dan beban tumor kulit pada mencit Swiss yang diinduksi DMBA (Renju *et al.* 2007). Potensi antikanker ekstrak etanol daun *C. inerme* diuji pada *Human Lung Adenocarcinoma Epithelial* (A549) *Cell Line* (Kalavathi & Sagayagiri 2016a), *Human Cervical Carcinoma* (HeLa) *Cell Line* dan *Liver Cancer* (HepG2) *Cell Line* (Kalavathi & Sagayagiri 2016b), dengan menggunakan metode MTT. Nilai IC₅₀ untuk ketiga sel kanker tersebut adalah 15,6 µg/ml. Efek kemopreventif *C. inerme* melalui mekanisme modulasi peroksidasi lipid dan aktivitas antioksidan (Manoharan *et al.* 2006; Renju *et al.* 2007).

Clerodendrum myricoides

Ekstrak metanol kulit akar *C. myricoides* memiliki aktivitas antikanker pada *Human Cervical Carcinoma* (HeLa), *Human Colon Adenocarcinoma* (HT29) dan *Human Skin Carcinoma* (A431) *Cell Lines*. Aktivitas antiproliferasi ditentukan menggunakan metode kuantifikasi protein selular dengan *naphthol blue black*. Ekstrak metanol kulit akar *C. myricoides* konsentrasi 100 µg/ml menunjukkan hambatan proliferasi 50-75% pada sel HeLa, 75-100% pada sel HT29 dan 50-75% pada sel A431 (Kamuhabwa *et al.* 2000). Fraksi diklorometana, petroleum eter dan etil asetat akar *C. myricoides* memiliki aktivitas sitotoksik pada sel *Human Laryngeal Carcinoma* (HEp-2), dengan menggunakan metode MTT diperoleh IC₅₀ fraksi tersebut berturut-turut 20,53; 14,05; dan 4,22 µg/ml (Njeru *et al.* 2016)

Clerodendrum phlomidis

Ekstrak daun *C. phlomidis* dan sediaan *silver nanoparticles* (AgPNs)-nya menunjukkan aktivitas antikanker pada sel *Human Breast Cancer* (MCF-7) (Lakshmi & Bai 2016b), sel *Ehrlich Ascites Carcinoma* (EAC), *Human Colorectal Adenocarcinoma* (HT29) (Sriranjani *et al.* 2016) dan pada tumor hati tikus Wistar yang diinduksi dengan 0,01% Diethylnitrosamine (DEN) (Lakshmi & Bai 2016a). Dengan menggunakan metode MTT, ekstrak dan AgPNs *C. phlomidis* konsentrasi 25 µg/ml dan 200 µg/ml mampu menghambat proliferasi sel MCF-7 berturut-turut 18% dan 51% (ekstrak), 36% dan 71% (AgPNs). Pada sel EAC dan HT29, AgPNs *C. phlomidis* mampu menghambat proliferasi berturut-turut sebesar 91,84% (IC₅₀ 36,72 µg/ml) dan 84,91% (IC₅₀ 32,64 µg/ml) lebih besar dari yang dihasilkan oleh ekstrak (IC₅₀ 115,9 µg/ml dan 179,1 µg/ml). Ekstrak dan AgPNs *C. phlomidis* (500 mg/kg dan 10 mg/kg) dapat mereduksi maker tumor alpha-fetoprotein, serum homocysteine, α2M, CEA, DNA dan RNA pada tumor hati tikus.

Mekanisme antikanker *C. phlomidis* melalui modifikasi aktivitas antioksidan enzimatik dan nonenzimatik, menghambat metabolisme karsinogen serta meningkatkan proses detoksifikasinya (Lakshmi & Bai 2016a). Efek sitotoksik *C. phlomidis* juga melalui pembentukan radikal bebas oleh bentuk sediaan *silver nanoparticles*-nya pada tumor sehingga menyebabkan degradasi seluler yang berujung pada kematian sel (Sriranjani *et al.* 2016)

Clerodendron serratum

Ekstrak etanol dan ekstrak air daun *C. serratum* 300 mg/kg mampu mengurangi volume

tumor pada mencit Swiss yang diinduksi dengan sel *Dalton's Lymphoma Ascites* (DLA). Ekstrak *C. serratum* juga dapat merubah parameter hematologi pada mencit tumor mendekati normal, perubahan maksimum ditunjukkan oleh mencit yang diberi ekstrak air (Nagdeva *et al.* 2012). Ekstrak air dan *silver nanoparticles* (AgNPs) daun *C. serratum* memiliki aktivitas sitotoksik pada sel EAC. Ekstrak air (10-250 mg/ml) dan AgNPs (5-60 µg/ml) menunjukkan aktivitas antiproliferasi yang meningkat dengan bertambahnya konsentrasi, menggunakan metode *trypan blue* dan MTT. AgPNs *C. serratum* menunjukkan aktivitas sitotoksik yang signifikan dibandingkan ekstrak air. Aktivitas sitotoksik ini dihasilkan oleh pembentukan *Reactive Oxygen Species* yang merusak sel tumor sehingga menyebabkan kematian sel (Raman *et al.* 2015).

Clerodendrum bungei

C. bungei dengan dosis 100 g/kg yang diberikan secara intraperitoneal atau subkutan mampu menghambat karsinoma hati dan sarkoma 180 pada mencit (Shi *et al.* 1993).

Clerodendrum trichotomum

Abitane diterpenoid yang berasal dari akar *C. trichotomum* seperti Trichotomone, Trichotomone D, Trichotomone F, Uncinatone, Mandarone E, Teuvincenone E, dan Trichotomone H memiliki aktivitas sitotoksik pada sel kanker A549, sel 293T WT, sel BGC-823, sel KE-97, sel KB, sel Huh-7 dan sel Jurkat. Dengan menggunakan CellTiter Glo™ *luminescent cell viability assay*, nilai IC₅₀ tujuh senyawa abitane diterpenoid pada sel kanker tersebut antara 0,83 – 50,99 µM (Wang, Zhu, *et al.* 2013; Wang, Xiong, *et al.* 2013). Dua senyawa steroid yang diisolasi daun *C. trichotomum* menunjukkan aktivitas sitotoksik pada sel HeLa dengan nilai IC₅₀ 35,67 dan 28,92 µg/ml menggunakan metode MTT (Xu *et al.* 2013)

KESIMPULAN

Terdapat 12 tanaman genus *Clerodendrum* yang memiliki aktivitas antikanker baik secara *in vitro* dengan sel line kanker maupun *in vivo* pada hewan model kanker. Tanaman tersebut adalah *C. calamitosum*, *C. cyrtophyllum*, *C. capitatum*, *C. infortunatum*, *C. volubile*, *C. paniculatum*, *C. inerme*, *C. myricoides*, *C. phlomidis*, *C. serratum*, *C. bungei*, dan *C. trichotomum*. Empat dari tanaman-tanaman tersebut yaitu *C. calamitosum*, *C. infortunatum*, *C. paniculatum* dan *C. serratum* dibudidayakan atau tumbuh liar di Indonesia. Oleh karena itu tanaman genus *Clerodendrum* berpotensi untuk dikembangkan sebagai sumber senyawa aktif baru dengan aktivitas antikanker.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Prof. Dr. Anas Subarnas, M.Sc., Apt untuk masukannya dalam penulisan *review* artikel ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Bayor, M.. *et al.*, 2007. The Evaluation of Selected Ghanaian Medicinal Plants for Cytotoxic Activities. *Journal of Science and Technology*, 27(3), pp.16–22.
- Chacko, T. *et al.*, 2015. Cytotoxic and Antitumor Activity of the Extract of *Clerodendron infortunatum*: A Mechanistic Study. *American Journal of Phytomedicine and Clinical Therapeutics*, 3(2), pp.145–158.
- Cheng, H.H. *et al.*, 2001. Cytotoxic Pheophorbide-Related Compounds from *Clerodendrum calamitosum* and *C. cyrtophyllum*. *J. Nat. Prod.*, 64(7), pp.915–919.
- Choi, B.H. *et al.*, 2014. The Sensitivity of Cancer Cells to Pheophorbide a-Based Photodynamic Therapy is Enhanced by NRF2 Silencing. *Plos One*, 9(9), p.e107158.
- Das, S. *et al.*, 2010. Anticancer Activity of *Clerodendron infortunatum* Linn . Extract in Swiss Albino Mice. *Asian J. Chem.*, 22(8), pp.6387–6392.
- Depkes RI, 2011. *Suplemen II Farmakope Herbal Indonesia* Edisi I, Jakarta: Departemen Kesehatan RI.
- Erukainure, O.L. *et al.*, 2016. Dietary Fatty Acids from Leaves of *Clerodendrum Volubile* Induce Cell Cycle Arrest , Downregulate Matrix Metalloproteinase-9 Expression, and Modulate Redox Status in Human Breast Cancer. *Nutrition and Cancer*, 68(4), pp.634–645.
- Gogoi, B. *et al.*, 2017. Network Pharmacology-Based Virtual Screening of Natural Products from *Clerodendrum* Species for Identification of Novel Anti-Cancer Therapeutics. *Mol. BioSyst.*, 13, pp.406–416.
- Haque, N. *et al.*, 2000. Evaluation of Antitumor Activity of Some Medicinal Plants of Bangladesh by Potato Disk Bioassay. *Fitoterapia*, 71, pp.547–552.
- John, J., Mathew, A.J. & Setty, M.M., 2008. Free Radical Scavenging and Anticancer Activity of *Clerodendron paniculatum*. *Pharmacologyonline*, 3, pp.730–743.
- Kalavathi, R. & Sagayagiri, R., 2016a. Anticancer Activity of Ethanolic Leaf Extract of *Clerodendrum inerme* Against Lung Adenocarcinoma Epithelial Cell Line. *European Journal of Molecular Biology and Biochemistry*, 3(2), pp.69–72.
- Kalavathi, R. & Sagayagiri, R., 2016b. Anticancer

- and Cytotoxicity Activities of *Clerodendrum inerme* Against Human Cervical Carcinoma and Liver Cancer Cell Lines. *American Journal of Biological and Pharmaceutical Research*, 3(2), pp.46–49.
- Kamuhabwa, A., Nshimo, C. & De Witte, P., 2000. Cytotoxicity of Some Medicinal Plant Extracts Used in Tanzanian Traditional Medicine. *J. Ethnopharmacol.*, 70(2), pp.143–149.
- Lakshmi, V. & Bai, G.V.S., 2016a. Anticancer Activity of *Clerodendrum phlomidis* (L) Leaves and Its Nanoparticles. *World Journal of Science and Research*, 1(1), pp.12–25.
- Lakshmi, V. & Bai, G.V.S., 2016b. In Vitro Anticancer Activity of *Clerodendrum phlomidis* Leaves and Its Silver Nanoparticles on Human Breast Cancer Cell Line (MCF-7). *Asian Journal of Innovative Research*, 1(2), pp.1–5.
- Leeratiwong, C., Chantaranothai, P. & Paton, A.J., 2011. A Synopsis of the Genus *Clerodendrum* L. (Lamiaceae) in Thailand. *Tropical Natural History*, 11(2), pp.177–211.
- Manoharan, S. et al., 2006. Evaluation of Anticarcinogenic Effects of *Clerodendron inerme* on 7,12-Dimethylbenz(a) Anthracene-Induced Hamster Buccal Pouch Carcinogenesis. *Singapore Med J*, 47(12), pp.1038–1043.
- Nagdeva, Katiyar, P.K. & Singh, R., 2012. Anticancer Activity of Leaves of *Clerodendron serratum* Spreng. *Am. J. PharmTech Res*, 2(4), pp.452–461.
- Nakamura, Y. et al., 1996. Inhibitory Effect of Pheophorbide α , A Chlorophyll-Related Compound, on Skin Tumor Promotion in ICR Mouse. *Cancer Letters*, 108(2), pp.247–255.
- Njeru, S. et al., 2016. Antimicrobial and Cytotoxicity Properties of The Organic Solvent Fractions of *Clerodendrum myricoides* (Hochst.) R. Br. ex Vatke : Kenyan Traditional Medicinal Plant. *J Intercult Ethnopharmacol*, 5(3), pp.226–232.
- Pan, L., Chai, H.-B. & Kinghorn, A.D., 2012. Discovery of New Anticancer Agents from Higher Plants. *Frontiers in Bioscience (Scholar edition)*, 4, pp.142–156.
- Patel, J.J., Acharya, S.R. & Acharya, N.S., 2014. *Clerodendrum serratum* (L.) Moon. - A Review on Traditional Uses, Phytochemistry and Pharmacological Activities. *J. Ethnopharmacol.*, 154(2), pp.268–285.
- Pusdatin, 2015. Situasi Penyakit Kanker. *Buletin Jendela Data & Informasi Kesehatan*, Semester 1, pp.1–11.
- Raman, R.P. et al., 2015. Biogenic Silver Nanoparticles Synthesis Using The Extract of The Medicinal Plant *Clerodendron serratum* and Its In-Vitro Antiproliferative Activity. *Materials Letters*. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.matlet.2015.08.009>.
- Renju, G.L. et al., 2007. Chemopreventive and Antilipidperoxidative Potential of *Clerodendron inerme* (L) Gaertn in 7,12-Dimethylbenz(a)anthracene Induced Skin Carcinogenesis in Swiss Albino Mice. *Pak J Biol Sci*, 10(9), pp.1465–1470.
- Sannigrahi, S. et al., 2012. Terpenoids of Methanol Extract of *Clerodendrum infortunatum* Exhibit Anticancer Activity Against Ehrlich's Ascites Carcinoma (EAC) in Mice. *Pharm. Biol.*, 50(3), pp.304–309.
- Shanmugapriya et al., 2016. Effects of *Calophyllum inophyllum* Fruit Extract on The Proliferation and Morphological Characteristics of Human Breast Cancer Cells MCF-7. *Asian Pac J Trop Dis*, 6(4), pp.291–297.
- Shi, X.F. et al., 1993. Studies on The Antitumor Effect of *Clerodendron bungei* Steud or *C. foetidum* Bge. *China Journal of Chinese Materia Medica*, 18(11), pp.687–690.
- Shrivastava, N. & Patel, T., 2007. *Clerodendrum* and Healthcare: An Overview. *Medicinal and Aromatic Plant Science and Biotechnology*, 1(1), pp.142–150.
- Sriranjani, R. et al., 2016. Silver Nanoparticle Synthesis Using *Clerodendrum phlomidis* Leaf Extract and Preliminary Investigation of Its Antioxidant and Anticancer Activities. *J. Mol. Liq.*, 220, pp.926–930.
- Steane, D.A. et al., 1999. Molecular Systematics of *Clerodendrum* (Lamiaceae): Its Sequences and Total Evidence. , 86(1), pp.98–107.
- Steane, D.A. et al., 1997. Phylogenetic Relationships of *Clerodendrum* s.l. (Lamiaceae) Inferred from Chloroplast DNA. *Systematic Botany*, 22(2), pp.229–243.
- Sun, C. et al., 2013. First Ayurvedic Approach Towards Green Drugs : Anti Cervical Cancer-Cell Properties of *Clerodendrum viscosum* Root Extract. *Anticancer Agents Med Chem*, 13(10), pp.1469–1476.
- van Valkenburg, J.L.C.H. & Bunyapraphatsara, N., 2002. *Clerodendrum* L. In J. L. C. H. van Valkenburg & N. Bunyapraphatsara, eds. *Plant Resources of South-East Asia No.12(2) Medicinal and Poisonous Plants 2*. Bogor, Indonesia: Prosea Foundation, pp. 171–175.
- Wang, W.X., Xiong, J., et al., 2013. Rearranged Abietane Diterpenoids from The Roots of *Clerodendrum trichotomum* and Their

- Cytotoxicities Against Human tumor cells. *Phytochemistry*, 89, pp.89–95.
- Wang, W.X., Zhu, J.J., et al., 2013. Trichotomone, A New Cytotoxic Dimeric Abietane-Derived Diterpene from *Clerodendrum trichotomum*. *Tetrahedron Lett.*, 54, pp.2549–2552.
- WHO, 2017. NCD Mortality and Morbidity. *Global Health Observatory (GHO)*. Available at: http://www.who.int/gho/ncd/mortality_morbidity/en/ [Accessed September 5, 2017].
- Xu, R.L. et al., 2013. New Cytotoxic Steroids from The Leaves of *Clerodendrum trichotomum*. *Steroids*, 78, pp.711–716.
- Yuan, Y.W. et al., 2010. Further Disintegration and Redefinition of *Clerodendrum* (Lamiaceae) : Implications for The Understanding of The Evolution of An Intriguing Breeding Strategy. *Taxon*, 59(1), pp.125–133.