



Pro-life

Jurnal Pendidikan Biologi, Biologi, dan Ilmu Serumpun

<https://ejournal.uki.ac.id/index.php/prolife>

Vitex trifolia L. (Botani, Metabolit Sekunder, dan Bioaktivitasnya)

Marina Silalahi^{1*}, Revis Asra²

¹Program Studi Pendidikan Biologi, FKIP, Universitas Kristen Indonesia, Jakarta

²Program Studi Biologi, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Jambi, Jambi

*Corresponding author: marina_biouki@yahoo.com; marina.silalahi@uki.ac.id

Article History

Received : 29 April 2024

Approved : 28 Juni 2024

Published : 19 Juli 2024

Keywords

Vitex trifolia, anticancer, casticin, artemetin

ABSTRACT

Legundi, or *Vitex trifolia* (Verbenaceae), is an indigenous Indonesian plant that has been long used as traditional medicine. This study aims to explain the botany, secondary metabolites, benefits, and bioactivity of *V. trifolia*. The method used in this research is a literature review obtained online in 1996–2022, especially from Google Scholar, using the keywords *V. trifolia*, uses of *V. trifolia*, and bioactivity of *V. trifolia*. Description *V. trifolia* is a shrub or small tree; leaves are spread out with 1–5 leaves; compound flowers have a purple crown. The bioactivities of *V. trifolia* include anticancer, antiinflammatory, antimicrobial, antioxidant, antidiabetes mellitus, and hepatoprotective. The *V. trifolia* bioactivity as an anticancer is more prominent than the others. Some bioactive compounds against *V. trifolia* cancer are vitexicarpin, casticin, vitexpyrroloids, rotundifuran, persicogenin, artemetin, luteolin, penduletin, vitexicarpin, chrysofenol, vitexilactone, vitetrolin, viterotulin, and vitexilactone. The compounds artemetin, casticin, and vitexilactone are associated with anticancer and antiinflammatory activity. Further study of anticancer compounds needs to be carried out so that the development of *V. trifolia* into a standardized herbal medicine, especially anticancer, can be developed.

© 2024 Universitas Kristen Indonesia
Under the license CC BY-SA 4.0

PENDAHULUAN

Tumbuhan obat memiliki senyawa bioaktif yang dapat digunakan untuk menyembuhkan berbagai macam penyakit manusia. Salah satu jenis tumbuhan obat yang telah lama dimanfaatkan oleh berbagai masyarakat lokal di Indonesia adalah *sialagundi* (Batak), *legundi* (umum) atau

yang dikenal dengan nama ilmiah *Vitex trifolia*. *Vitex trifolia* ini merupakan tumbuhan *indigenous* Indonesia (POWO 2023) sehingga melekat dengan budaya Indonesia khususnya etnis Batak. Pedagang tradisional tumbuhan obat di Kabanjahe telah lama memperjualbelikan dan menggunakannya untuk mengatasi batuk

dan demam (Silalahi et al., 2015b). *V. trifolia* memiliki struktur dan warna bunga yang indah sehingga mulai dibudidayakan di kebun dekat rumah maupun di pekarangan di Sumatera.

Fakta empiris menunjukkan bahwa masyarakat Siam (Malaysia) yang mengonsumsi *V. trifolia* ternyata dapat hidup sehat dan lebih lama umurnya (Aweng et al., 2012). Berbagai pengobatan tradisional Tiongkok (Annamalai & Thangam, 2022) dan Asia-Pasifik, Afrika Timur (Matsui et al., 2012) menggunakan *V. trifolia* untuk mengatasi peradangan. Di China, buah kering *V. trifolia* digunakan untuk mengobati penyakit rinitis dan pusing, sedangkan daunnya untuk mengobati nyeri rematik (Wee et al., 2020).

Etnis Batak Simalungun memanfaatkan daun *V. trifolia* untuk mengatasi hipertensi, gangguan ginjal, gangguan saluran pencernaan (Silalahi et al., 2015a). Daun *V. trifolia* dikonsumsi untuk meningkatkan daya ingat, menghilangkan rasa sakit, menghilangkan rasa tidak enak di mulut dan menyembuhkan demam (Rajan et al., 2012). Ekstrak daun *V. trifolia* sebagai anti kanker sedangkan buahnya digunakan untuk mengatasi *amenore* (Parkhe & Bharti 2019).

Pemanfaatan *V. trifolia* sebagai obat tradisional berhubungan dengan bioaktivitasnya dan kandungan metabolit sekundernya. *V. trifolia* sebagai kandidat

sangat potensial dikembangkan dalam pengobatan kanker serviks di masa depan (Gong et al., 2021). Ekstrak *V. trifolia* memiliki aktivitas antituberkular terhadap *Mycobacterium tuberculosis* yang berhubungan dengan senyawa 9-hidroksi-13(14)-labden-15,16-olida (Tiwari et al., 2013).

Vitexicarpin mampu memblokir efek histamin yang dilepaskan dari sel mast tersensitisasi mungkin dengan menstabilkan mast fungsi membran sel (Alam et al., 2002). Senyawa *casticin* atau *vitexicarpin* *V. trifolia* menunjukkan sitotoksitas yang kuat terhadap berbagai garis sel kanker melalui mode aksi molekuler yang berbeda (Chan et al., 2016). *Vitex trifolia* dapat memberikan perlindungan yang signifikan terhadap cedera hepatoselular yang diinduksi oleh CCl₄ (Manjunatha & Vidya 2008).

Banyak penelitian tentang *V. Trifolia* sudah dilakukan tetapi kajian komprehensif sebagian besar hanya membahas manfaat atau bioaktivitas tertentu saja. Kajian dalam penelitian ini bertujuan menjelaskan botani, metabolit sekunder, manfaat dan bioaktivitas dari *V. trifolia* sehingga potensinya dapat dikembangkan. Hasil kajian ini akan menjadi sumber informasi untuk pengembangan pemanfaatan *V. Trifolia* sebagai bahan obat tradisional maupun sebagai obat herbal.

METODE PENELITIAN

Metode yang digunakan dalam penelitian ini adalah kajian pustaka yang diperoleh secara *online* terutama dari *Google Scholar* dan eksplorasi di lingkungan sekitar. Eksplorasi dilakukan di Desa Bah Bolon, Kecamatan Pane Tengah, Sumatera Utara. Beberapa kata kunci yang digunakan dalam pencarian dokumen, yaitu *V. trifolia*, *uses of V. trifolia* dan *bioactivity of V. trifolia*. Informasi yang diperoleh disintesis sehingga menjelaskan botani, manfaat dan bioaktivitas *V. trifolia*. Untuk melengkapi informasi botaninya, maka dilakukan eksplorasi di lingkungan sekitar untuk mendapatkan foto-foto meliputi habitus, daun, bunga dan buah.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Botani *Vitex trifolia* L.

V. trifolia pada awalnya masuk pada Famili Verbenaceae namun selanjutnya dimasukkan pada Famili Lamiaceae (Meerts 2018). *Vitex* merupakan salah satu genus dari Lamiaceae yang banyak digunakan sebagai obat tradisional dan penghasil minyak atsiri. Genus *Vitex* L. Diperkirakan terdiri sekitar 250 spesies yang hampir semuanya ditemukan di daerah tropis (Mabberley, 2017) termasuk Indonesia. Morfologi *exine* serbuk sari dari *genera* yang berbeda Lamiaceae dan Verbenaceae menyebabkan perubahan takson ini (Azimi et al., 2006).

V. trifolia merupakan semak atau pohon kecil dengan cabang muda puber padat dengan rambut keabu-abuan. Tinggi tanaman 1–3,5 meter. Daun tunggal hingga majemuk dengan jumlah anak daun 1–5-daun. Tata letak daun tersebar. Helai daun berbentuk lonjong-elips ke *oblanceolate* atau *obovate* atau hampir bulat, 1,5–7 x 0,8–4 cm, *emarginate* atau bulat sampai akut atau meruncing di puncak, runcing untuk menipis di dasar, *puberulous* ke *glabrescent* dan \pm kelenjar di atas, *tomentose* di bawah. Panjang tangkai daun 0,6–3,3 cm; panjang anak tangkai daun 1–20 mm.

Bunga *V. trifolia* merupakan bunga majemuk. Perbungaan terminal, biasanya bersama dengan aksila dari ketiak atas, bercabang banyak, panik. *Calyx* panjang 4–5 mm, *tomentose* putih di luar. *Corolla* biru ke ungu, *puberous* di luar; panjang tabung 10–13 mm; bibir bawah hingga 6 mm. Buah bulat atau bulat telur, c. berdiameter 5 mm; kelopak buah berbentuk cangkir, c. lebar 5 mm (POWO 2023; Azimi et al., 2006). Bunga muncul di musim panas atau akhir musim panas (Rajan et al., 2012).

Empat puluh satu senyawa diidentifikasi secara total dalam minyak dan konstituen utama yang dikarakterisasi adalah β -caryophyllene, sabinene, dan caryophyllene oxide. Ekstrak yang diperoleh dari tanaman musim dingin dan musim panas memiliki fenolik total tertinggi. Jumlah maksimum kandungan flavonoid

total diukur pada musim dingin (Desember dan Januari), sedangkan jumlah minimum diamati pada musim semi (Maret). Sampel musim panas dan musim dingin masing-masing menunjukkan kandungan *flavon* dan *flavanol* tertinggi dan terendah, sedangkan kandungan antosianin lebih tinggi di musim

dingin daripada di musim panas. Selain itu, aktivitas antiradikal ekstrak pada sampel musim panas dan musim dingin lebih tinggi dibandingkan musim lainnya (Boveiri et al., 2019). Morfologi Legundi (*Vitex trifolia* L.) disajikan pada **Gambar 1**.



Gambar 1. Legundi (*Vitex trifolia* L.). (A) Ranting dengan daun majemuk beranak tiga; (B) Bunga majemuk dengan mahkota berwarna ungu; dan (C) Ranting yang menopang buah. [Dokumentasi Pribadi]

Metabolit Sekunder *Vitex trifolia* L.

Tumbuhan menghasilkan berbagai metabolit sekunder sebagai adaptasi terhadap perubahan lingkungan maupun perkembangan. Berbagai metabolit sekunder tumbuhan telah lama digunakan manusia sebagai bahan obat seperti flavonoid, alkaloid dan minyak atsiri. Minyak atsiri merupakan kandungan utama dari *V. trifolia*. Kandungan metabolit sekunder pada setiap organ tumbuhan bervariasi termasuk *V. trifolia*. Berikut ini dijelaskan kandungan metabolit sekunder dari setiap organ *V. trifolia*.

Ekstrak daun *V. trifolia* mengandung karbohidrat, flavanoid, protein, asam amino, tanin, fitosterol, minyak atsiri saponin, diterpen jenis *halimane*, *vitetrifolin* (Rajan et al., 2012). Daun *V. trifolia* mengandung senyawa *artemetin*, *casticin*, *vitexilactone* dan asam maslinat (Wee et 2020). Ekstrak etil asetat daun *V. trifolia* mengandung (-)-O-methylcubebin (MC), (-)-hinokinin, dan (-)-cubebin (Ukiya et al., 2019a). *V. trifolia* mengandung triterpen lanostane baru, 3 α -hydroxylanosta-8,24E-dien-26-oic acid, matairesinol 4'-O- β -Dglucopyranoside, ecdysone, 20-hydroxyecdysone, 20-hydroxyecdysone 2,3-monoacetone, turkesterone, dan polipodin B. Daun *V. trifolia* mengandung asam palmitat, asam p-hidroksibenzoat, etil-p-hidroksibenzoat, asam 3,4-dihidroksibenzoat, 4-hidroksibenzoat, 4-hidroksi- Asam 3-

metoksibenzoat, asam caffeic, cis-p-hidroksil etil sinamat, trans-p-hidroksil etil sinamat, luteolin, quercetin, apigenin, dan asam oleanolone (Yong-Sheng et al., 2011), butylated hydroxytoluene, 2,4-di-tert-butylphenol, campesterol, artemetin, casticin, vitexilactone dan asam maslinat (Wee et al., 2020). Fraksi larut heksana dari ekstrak metanol daun *Vitex trifolia* mengandung diterpenoid halimane (13-hidroksi-5(10),14-halimadien-6-satu), diterpenoid labdan (6 α ,7 α -diacetoxy-13-hidroksi-8(9),14-labdadien; 9-hidroksi-13(14)-labden-15,16-olida) (Tiwari et al., 2013). Daun segar menghasilkan 0,21% minyak dengan kandungan utama 1R- α -pinene, Ocimene, 3-carene, Toluene, p-ethyl-, Eucalyptol dan 3-metoksi-5-metilfenol. *V. trifolia* mengandung tingkat yang cukup besar dari jumlah kandungan fenolik total (74,66 μ g GAE/100mg) dari berat segar dan aktivitas penangkapan radikal bebas DPPH (IC₅₀ = 5,2 μ g/ml) (Devi & Singh 2014). Ekstrak etil asetat daun *V. trifolia* mengandung (-)-O-methylcubebin (MC), (-)-hinokinin, dan (-)-cubebin. Senyawa (-)-O-methylcubebin (MC) (Ukiya et al., 2019a).

Batang *V. trifolia* mengandung β -rosaterol palmitate, uvaol, 3-epi-ursolic acid; 2- α , 3- β , 24-trihydroxyolean-12-en-28-oic acid; asam 2- α , 3- α , 24-trihidroksiurs-12-en-28-oat; asam 2- α , 3- α , 24-trihidroksiolean-12-en-28-oat; 2- α , 3- α ,

24-trihidroksiolean -12-en-28-oic acid-28-O- β -D-glucopyranosyl ester; (Z)-9-hexadecenoic acid; octacosyl alcohol; β -sitosterol; dan β -daucosterol (Liu et al., 2014). Ranting *V. trifolia* mengandung 3-Oxotaraxer-14-en-30-al, taraxerone, asam 3-epiursolat, 2 α ,3 β -dihydroxyurs-12-en asam -28-oat, lupeol, asam betulinat, katisin, artemetin, luteolin, asam 4-hidroksibenzoat, asam dokosanoat, tetrakosanoat asam, asam cerotik, β -sitosterol, dan β -daucosterol (Huang et al., 2013).

Buah *V. trifolia* mengandung senyawa viterotulin D, diterpenoid, monoterpenoid, steroid, flavonoid, fenol (Djimabi et al 2021), asam rho-hidroksibenzoat, beta-sitosterol, beta-sitosterol-3-O-glukosida, katisin dan, 3,6,7 -trimetilquersetagetin (Zeng et al., 1996), vitexifolin E, vitexifolin F, vitexilactone, 6-acetoxy-9 -hidroksi-13(14)-labden-16,15-olida, dan previteksilakton (Kiuchi et al., 2004). Jenis metabolit sekunder buah yang terdapat yang ditemukan dipengaruhi oleh senyawa pelarut. Ekstrak metanol buah *V. trifolia* mengandung asam 3 β -hidroksi-30-al-urs-12-en-28-oat, asam ursolat, taraxerol, taraxerone, α -amyrin, β -amyrin, lupeol, dan asam betulinic (El-Sayed et al., 2011). Ekstrak aseton buah *V. trifolia* mengandung Diterpen tipe abietane, bernama vitetrifolin A, dan dua diterpen tipe labdane, bernama vitetrifolin B dan C, rotundifuran, dihydrosolidagenone dan abietatriene 3 β -ol

(Ono et al 2000). Ekstrak etanol buah *V. trifolia* mengandung vitetrolin A-D (Djimabi et al., 2022).

Manfaat dan Bioaktivitas *Vitex trifolia* L.

V. trifolia telah lama dimanfaatkan sebagai obat tradisional berhubungan dengan bioaktivitasnya. Berikut ini akan dibahas lebih lanjut manfaat dan bioaktivitas *V. trifolia* sebagai antikanker, antiinflamasi, antimikroba, antioksidan, antidiabetes mellitus, dan hepatoprotektif.

Antikanker

Kanker merupakan salah satu penyebab kematian manusia, oleh karena itu eksplorasi bahan alam sebagai antikanker terus dilakukan termasuk *V. trifolia*. Prinsip utama bahan alam antikanker adalah menghambat/mematikan pembelahan sel kanker (menyebabkan apoptosis/kematian sel terprogram) tetapi tidak berpengaruh terhadap sel normal (Li et al., 2005). Bila ditelusuri lebih lanjut laporan bioaktivitas *V. trifolia* sebagai antikanker lebih menonjol dibandingkan dengan yang lainnya. *Vitex trifolia* dapat menjadi obat yang ampuh untuk pengobatan kanker (Vasanthi et al., 2014; Li et al., 2005).

Ekstrak *V. trifolia* telah terbukti mampu menghambat pertumbuhan berbagai sel kanker seperti sel kanker nasofaring manusia (Luo et al., 2017b), garis sel Hep-G2 (El-Sayed et al., 2011), kanker MCF-7 (*Breast* garis sel kanker), HT-29 (garis sel kanker kolorektal), dan WRL-68 (garis sel

hati normal) (Aweng et al., 2012), sel kanker Hep G2 dan HeLa (Vasanthi et al., 2014). Kemampuan *V. trifolia* sebagai obat kanker dihubungkan dengan kemampuannya penghambat siklus sel baru dan penginduksi apoptosis (Li et al., 2005b). Efek antitumor sering dihubungkan dengan kemampuan menghambat spesies oksigen reaktif (ROS) yang menginduksi apoptosis yang bergantung pada mitokondria melalui jalur sinyal MAPK dan PI3K / Akt (Gong et al 2021).

Berbagai senyawa yang berhasil diisolasi dan diekstrak dari *V. trifolia* memiliki bioaktivitas sitotoksik seperti *vitexicarpin* (Wang et al., 2005; Chan et al., 2016), asam 3 β -hidroksi-30-al-urs-12-en-28-oat (Huang et al., 2016), *casticin* (Huang et al., 2013; Chan et al., 2016), vitepyrroloids A–D (Luo et al., 2017b), rotundifuran (Gong et al., 2021), persicogenin, artemetin, luteolin, penduletin, vitexicarpin dan chrysofenolone (Li et al., 2005), vitexilactone, (rel 5S,6R,8R,9R,10S)-6-acetoxy-9-hydroxy-13(14)-labden-16,15-olide, rotundifuran, vitetrifolin D, dan vitetrifolin E (Li et al., 2005b), viterotulin C vitexilactone D (Fang et al., 2018), vitetrifolin H, vitetrifolin I (Wu et al., 2009).

Vitexicarpin dari *V. trifolia* secara signifikan menghambat proliferasi sel kanker manusia (Wang et al., 2005). Senyawa asam 3 β -hidroksi-30-al-urs-12-en-

28-oat dari buah *V. trifolia* menunjukkan aktivitas sitotoksik yang signifikan terhadap sel tumor (Huang et al., 2016). Senyawa casticin atau vitexicarpin *V. trifolia* menunjukkan sitotoksitas yang kuat terhadap berbagai garis sel kanker melalui mode aksi molekuler yang berbeda (Chan et al., 2016). Daun *V. trifolia* mengandung senyawa Vitepyrroloids A–D merupakan senyawa diterpenoid labdane yang mengandung cincin pirol 2-cyano yang menghambat pertumbuhan kanker nasofaring (Luo et al., 2017b). Aktivitas sitotoksitas ekstrak *V. trifolia* memiliki aktivitas antikanker MCF-7 (Breast garis sel kanker), HT-29 (garis sel kanker kolorektal), dan WRL-68 (garis sel hati normal), dan hasilnya menunjukkan bahwa, aktivitas sitotoksitas (nilai IC₅₀ masing-masing 78,87 μ g/ml, 77,50 μ g/ml, dan 78,29 μ g/ml) (Aweng et al., 2012).

Senyawa vitepyrroloids A dari daun *V. trifolia* menunjukkan aktivitas sitotoksik terhadap garis sel karsinoma nasofaring manusia (CNE1) dengan nilai IC₅₀ 8,7 μ M (Luo et al., 2017b). Sel-sel yang diobati dengan vitexicarpin menunjukkan karakteristik morfologi yang khas untuk apoptosis dan memberikan puncak sub-G₀/G₁ yang bergantung pada dosis dalam analisis sitometri aliran dan tangga DNA pada elektroforesis gel agarosa. Vitexicarpin menginduksi apoptosis pada sel K562 melalui jalur apoptosis yang dikendalikan

mitokondria (Wang et al., 2005). Ekstrak metanol *V. trifolia* sitotoksik terhadap garis sel Hep-G2 (El-Sayed et al., 2011). Senyawa rotundifuran yang diisolasi *V. trifolia* dapat menekan proliferasi garis sel kanker serviks, termasuk sel HeLa dan SiHa (dengan IC50 kurang dari 10 μ M), melalui induksi apoptosis in vitro (Gong et al., 2021). Efek antitumor rotundifuran mungkin terkait dengan spesies oksigen reaktif (ROS) yang menginduksi apoptosis yang bergantung pada mitokondria melalui jalur sinyal MAPK dan PI3K / Akt (Gong et al., 2021). Uji MTT menunjukkan bahwa ekstrak heksana *Vitex trifolia* sangat efektif terhadap lini sel kanker Hep G2 dan HeLa pada konsentrasi 80 μ g/ml (Vasanthi et al., 2014).

V. trifolia mengandung senyawa flavonoid seperti persicogenin, artemetin, luteolin, penduletin, vitexicarpin dan chrysosplenol-D memiliki aktivitas inhibitor siklus sel menghambat proliferasi sel kanker tikus (Li et al., 2005b). Cara kerja senyawa tersebut dengan menghambat siklus sel pada fase G2/M (Li et al., 2005). Flavonoid merupakan inhibitor siklus sel, antikanker dan merupakan penginduksi apoptosis (Li et al., 2005). Senyawa diterpene tipe labdana dari *V. trifolia* seperti vitexilactone, (rel 5S,6R,8R,9R,10S)-6-acetoxy-9-hydroxy-13(14)-labden-16,15-olide, rotundifuran, vitetrifolin D, dan vitetrifolin E menginduksi apoptosis pada konsentrasi

yang lebih tinggi sementara pada konsentrasi yang lebih rendah mereka menghambat perkembangan siklus sel sel tsFT210 dan K562 pada fase G0/G1 (Li et al., 2005b).

Kemampuan ekstrak *V. trifolia* menghambat pertumbuhan sel kanker sangat bervariasi dipengaruhi berbagai faktor antara lain: komposisi (Mathankumar et al., 2015) dan organ yang digunakan (Fang et al., 2018; Huang et al., 2013). *Triticum aestivum* dan *V. trifolia* melindungi mikrosom hati terhadap serangan degranulasi oleh karsinogen 3,8-Diamino-5-etil-6-pheylphenanthridinium bromide (EB) menunjukkan penurunan yang signifikan dalam proliferasi garis sel kanker HCT 116 dan A549. Ekstrak *V. trifolia* dan *T. aestivum* bertindak secara sinergis, memiliki sifat antikarsinogenik yang cukup besar, berdasarkan kemampuan mereka untuk menghambat degranulasi mikrosomal hati yang diinduksi EB (Mathankumar et al., 2015).

Senyawa yang diekstraksi dari buah *V. trifolia* adalah viterotulin C dan vitexilactone D bersama dengan lima diterpen lainnya menghambat aktivasi NF- κ B yang diinduksi TNF- α , dengan tingkat penghambatan yang berbeda-beda (Fang et al., 2018). Senyawa diterpenoid dari buah *V. trifolia* seperti vitetrifolin H dan vitetrifolin I, vitexoid menunjukkan penghambatan proliferasi sel Hela, dengan nilai IC50 dalam

kisaran 4–28 μM (Wu et al., 2009). Senyawa vitetrifolin I menginduksi penghentian fase G0/G1 siklus sel dan apoptosis sel Hela (Wu et al., 2009). Senyawa kastingin yang diekstrak dari daun dan ranting *V. trifolia* menunjukkan sitotoksitas terhadap PANC-1, K562, dan BxPC-3, dengan nilai IC50 masing-masing sebesar 4,67, 0,72, dan 4,01 $\mu\text{g/ml}$. Senyawa kastingin menunjukkan bahwa gugus 3'-OH dalam polimetoksi flavonoid penting untuk aktivitas antitumor (Huang et al., 2013).

Antiinflamasi

Berbagai pengobatan tradisional Tiongkok (Annamalai & Thangam, 2022) dan Asia-Pasifik, Afrika Timur (Matsui et al., 2012) menggunakan *V. trifolia* untuk mengatasi peradangan. Di China, buah kering *V. trifolia* digunakan untuk mengobati penyakit artritis dan pusing, sedangkan daunnya untuk mengobati nyeri rematik (Wee et al., 2020).

Senyawa yang digunakan untuk mengatasi peradangan dikenal juga sebagai antiinflamasi. Uji aktivitas antiinflamasi di laboratorium dapat dilakukan dengan menggunakan metode induksi karagenan. Di laboratorium peradangan akut dihasilkan dengan menyuntikkan suspensi homeogen karagenan (Ankalikar et al 2017). Ekstrak metanol daun *V. trifolia* (100 mg/kg dan 200 mg/kg) secara signifikan menghambat edema kaki yang diinduksi oleh karagenan dan secara efektif mengurangi infiltrasi

leukosit inflamasi (Annamalai & Thangam, 2022). Ekstrak daun *V. trifolia* memiliki potensiasi aktivitas analgesik dengan pentazocine (10 mg/kg, i.p.) dan aspirin (25 mg/kg, i.p.) (Ukiya et al., 2019).

Bioaktivitas anti inflamasi ekstrak metanol daun *V. trifolia* berhubungan dengan aktivitas penghambatan kadar Interleukin (IL) -1 β , IL-6, tumor necrosis factor (TNF)- α (Annamalai & Thangam, 2022). Ekstrak metanol dari daun *V. trifolia* secara signifikan meningkatkan konsentrasi jaringan sitokin anti-inflamasi IL-10 dan secara signifikan melemahkan degradasi I κ B α dan translokasi inti NF- κ B p65 (Annamalai & Thangam, 2022). Ekstrak air daun *V. trifolia* menunjukkan aktivitas penghambatan tergantung dosis dan waktu yang signifikan pada interleukin (IL) -1 β , IL-6 dan sintesis mRNA iNOS, tetapi sedikit efek pada tumor necrosis factor (TNF) - α , yang semuanya terlibat dalam respon peradangan (Matsui et al., 2009). Gen inflamasi dan apoptosis yang diinduksi LPS di bawah kendali NF- κ B juga ditekan oleh ekstrak *V. trifolia* (Matsui et al., 2012).

Disregulasi sitokin proinflamasi seperti tumor necrosis factor- α (TNF- α) dan interleukin-1 β (IL-1 β) membentuk dasar antiinflamasi yang dimediasi imun (Wee et al., 2020). Sifat antiinflamasi dimediasi melalui regulasi transduksi sinyal NF- κ B (Annamalai & Thangam, 2022) dan pemberian ekstrak *V. trifolia*

mengakibatkan penghambatan translokasi NF- κ B melalui penurunan tingkat ekspresi NF- κ B p50 (Matsui et al., 2012). Daun *V. trifolia* mengandung senyawa artemetin (Liou et al., 2018), casticin, vitexilactone dan asam maslinat (Wee et al., 2020) yang dihubungkan dengan aktivitas antiinflamasi. Casticin dapat mengurangi sitokin proinflamasi dan ekspresi ICAM-1 dalam sel epitel paru inflamasi (Liou et al., 2018). Casticin mengurangi hiper-responsif saluran napas (AHR), hiperplasia sel goblet, dan respons oksidatif di paru-paru tikus dengan asma (Liou et al., 2018). Casticin melemahkan tingkat sitokin Th2 dalam cairan lavage bronchoalveolar dan mengatur ekspresi sitokin Th2 dan gen kemokin di paru-paru (Liou et al., 2018). Casticin adalah imunomodulator kuat, memperbaiki perubahan patologis dengan menekan ekspresi sitokin Th2 pada tikus dengan asma (Liou et al., 2018).

Antimikroba

Senyawa antimikroba merupakan senyawa yang menghambat pertumbuhan atau mengakibatkan kematian mikroorganisme. Ekstrak *V. trifolia* menghambat pertumbuhan jamur *Candida* spp. (Devi & Singh, 2014), *Trypanosoma* (Kiuchi et al., 2004), *Pseudomonas aeruginosa* (Mary & Banu, 2015), dan *Mycobacterium tuberculosis* (Tiwari et al., 2013). Minyak atsiri daun *V. trifolia* (500 μ g/ml) memiliki antijamur *Candida krusei*

dan *C. kefyr* dengan diameter zona hambat sebesar $27,97 \pm 0,4$ mm dan $23,88 \pm 0,8$ mm secara berurutan (Devi & Singh, 2014).

Bioaktivitas antimikroba ekstrak *V. trifolia* khususnya *Pseudomonas aeruginosa* berhubungan dengan aktivitas menghambat produksi protease (68%), elastase (48%) dan eksopolisakarida (96%) (Mary & Banu, 2015). Ekstrak metanol daun *V. trifolia* aktivitas antituberkular terhadap *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv yang berhubungan dengan senyawa 9-hidroksi-13(14)-labden-15,16-olida (Tiwari et al., 2013). Bioaktivitas trypanocidal ekstrak aseton buah *V. trifolia* diduga berhubungan dengan kandungan vitexifolin E, vitexifolin F, vitexilactone, 6-acetoxy-9 -hidroksi-13(14)-labden-16,15-olida, dan previteksilakton (Kiuchi et al., 2004).

Antioksidan

Senyawa antioksidan merupakan senyawa yang mampu menghambat atau mengurangi radikal bebas. Bioaktivitas antioksidan *V. trifolia* berhubungan dengan kandungan senyawa fenolik (Devi & Singh 2014), flavonoid (Saklani et al., 2017). Terdapat korelasi yang signifikan antara aktivitas antioksidan dan total kandungan fenolik dan flavonoid (Saklani et al., 2017). Jumlah kandungan fenolik total (74,66 μ g GAE/100mg) dari berat segar daun *V. trifolia* dan aktivitas penangkapan radikal bebas DPPH (IC₅₀ = 5,2 μ g/ml) (Devi & Singh., 2014). Senyawa bioaktif *V. trifolia*

adalah Negundoside, agnuside dan 6'-p-hydroxy benzoyl mussaenosidic acid menunjukkan aktivitas yang signifikan dalam uji pemulungan radikal DPPH dan NO (Tiwari et al., 2012).

Antidiabetes Mellitus

Diabetes mellitus merupakan gangguan metabolisme yang mengakibatkan kadar glukosa darah di atas normal atau sering juga disebut sebagai hiperglikemia. *V. trifolia* digunakan sebagai agen antidiabetes dan perlindungan hati di Myanmar (Ukiya et al., 2019a). Senyawa yang berpotensi sebagai antidiabetes adalah senyawa yang mampu menghambat aktivitas α -glukosidase. Senyawa (-)-O-methylcubebin dari daun *V. trifolia* dapat menjadi senyawa utama untuk pengembangan obat antidiabetes yang tidak menunjukkan peningkatan berat badan yang merupakan efek samping dari rosiglitazone (Ukiya et al., 2019a). Diterpenoid dari buah *V. trifolia* yang diisolasi dievaluasi untuk aktivitas penghambatan α -glukosidase (Djimabi et al., 2022). Senyawa (-)-O-methylcubebin dari daun menunjukkan efek yang mirip dengan rosiglitazone yang digunakan sebagai kontrol positif, rosiglitazone mendorong migrasi GLUT4 dari sitoplasma ke membran sel (Ukiya et al., 2019a).

Hepatoprotektif

Hepatoprotektif merupakan senyawa yang melindungi hati dari berbagai senyawa toksik. Aktivitas hepatoprotektif dapat

diukur dari berbagai parameter biokimia hati seperti total bilirubin, protein total, alanin transaminase, aspartat transaminase, dan aktivitas alkali fosfatase ditentukan (Manjunatha & Vidya, 2008). Ekstrak air dan etanol daun *V. trifolia* memiliki aktivitas hepatoprotektif terhadap kerusakan hati akibat karbon tetraklorida (Manjunatha & Vidya, 2008; Anandan et al., 2009). Jaringan hati yang diberi dengan etanol dan ekstrak air menunjukkan arsitektur hati yang normal dengan sedikit lobulus lemak (Manjunatha & Vidya, 2008). Pengobatan tikus yang diberi perlakuan CCl_4 kemudian diberi ekstrak *V. trifolia* secara signifikan mengubah serum tingkat enzim biomarker mendekati normal sebanding dengan obat standar, silymarin (100 mg/kg, p.o.) (Anandan et al., 2009).

SIMPULAN

V. trifolia memiliki karakter botani, antara lain semak atau pohon kecil; daun tersebar dengan jumlah anak daun 1–5-daun; dan bunga majemuk dengan mahkota berwarna ungu. Bioaktivitas *V. trifolia* meliputi: antikanker, antiinflamasi, antimikroba, antioksidan, antidiabetes mellitus, dan hepatoprotektif. Senyawa bioaktif antikanker *V. trifolia*, antara lain vitexicarpin, casticin, vitexpyrrolids, rotundifuran, persicogenin, artemetin, luteolin, penduletin, vitexicarpin, chrysofenol, vitexilactone, vitetrolin,

viterotulin, vitexilactone. Senyawa artemetin, casticin, vitexilactone dari *V. trifolia* biasanya dihubungkan dengan aktivitasnya sebagai antikanker dan antiinflamasi.

DAFTAR PUSTAKA

- Alam, G., Wahyuono, S., Ganjar, I.G., Hakim, L., Timmerman, H., & Verpoorte, R. (2002). Tracheospasmolytic activity of viteosin-A and vitexicarpin isolated from *Vitex trifolia*. *Planta Medica*, 68(11), 1047-1049.
- Anandan, R., Jayakar, B., Karar, B., Babuji, S., Manavalan, R., & Kumar, R.S. (2009). Effect of ethanol extract of flowers of *Vitex trifolia* Linn. On CCl₄ induced hepatic injury in rats. *Pak. J. Pharm. Sci*, 22(4), 391-394.
- Ankalikar, A., Viswanathswamy, A.H., & Viswanathswamy, A.H.M. (2017). Effect of leaves of *Vitex trifolia* Linn on different stages of inflammation. *Indian J Pharm Educ*, 51(3), 461-471.
- Annamalai, P., & Thangam, E.B. (2022). *Vitex trifolia* L. modulates inflammatory mediators via down-regulation of the NF- κ B signaling pathway in carrageenan-induced acute inflammation in experimental rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 298, 115583.
- Aweng, E.R., Hanisah, N., Mohd Nawi, M.A., Nurhanan Murni, Y., & Shamsul, M. (2012). Antioxidant activity and phenolic compounds of *Vitex trifolia* var. *simplicifolia* associated with anticancer. *ISCA Journal of Biological Sciences*, 1(3), 65-68.
- Azimi, A.R., Jamzad, Z., Sefidkon, F., & Bakhshi, K.G.R. (2006). The potential value of phytochemical and micromorphological characters in taxonomic treatment of genus *Vitex* L. (Lamiaceae). *Iran. Journ. Bot.* 12 (1), 1-23
- Boveiri Dehsheikh, A., Mahmoodi Sourestani, M., Boveiri Dehsheikh, P., Vitalini, S., Iriti, M., & Mottaghipisheh, J. (2019). A comparative study of essential oil constituents and phenolic compounds of Arabian Lilac (*Vitex trifolia* var. *Purpurea*): An evidence of season effects. *Foods*, 8(2), 52.
- Chan, E.W.C., Baba, S., Chan, H.T., Kainuma, M., & Tangah, J. (2016). Medicinal plants of sandy shores: A short review on *Vitex trifolia* L. and *Ipomoea pes-caprae* (L.) R. Br. *Indian Journal of Natural Products and Resources (IJNPR)[Formerly Natural Product Radiance (NPR)]*, 7(2), 107-115.
- Devi, W.R., & Singh, C.B. (2014). Chemical composition, anti-dermatophytic activity, antioxidant and total phenolic content within the leaves essential oil of *Vitex trifolia*. *International Journal of Phytocosmetics and Natural Ingredients*, 1(1), 5-5.
- Djimabi, K., Wang, R.Y., Li, B., Chen, X.H., Liu, X., Wang, M.J., ... & Zhang, Z.X. (2022). Diterpenoids with α -glucosidase inhibitory activities from the fruits of *Vitex trifolia* Linn. *Fitoterapia*, 161, 105248.
- Djimabi, K., Li, B., Chen, X.H., Su, P.J., Liu, X., Wang, R.Y., ... & Zhang, Z.X. (2021). Chemical constituents from the fruits of *Vitex trifolia* L.(Verbenaceae) and their chemotaxonomic significance. *Biochemical Systematics and Ecology*, 97, 104305.
- El-Sayed, M. M., El-Hashash, M. M., Mohamed, M. A., & Korany, T. M. (2011). Cytotoxic activity of *Vitex trifolia* *purpurea* extracts. *Journal of the Egyptian Society of Parasitology*, 41(2), 409-416.

- Fang, S.M., Liu, R., Li, L., Yao, J.L., Liu, E.W., Fan, G.W., ... & Gao, X.M. (2018). Anti-inflammatory diterpenes from the fruits of *Vitex trifolia* L. var. *simplicifolia* Cham. *Journal of Asian natural products research*.
- Gong, G., Shen, Y.L., Lan, H. , Jin, J. , An, P., Zhang, L. , ... & Zhang, H. (2021). The Cyr61 Is a potential target for rotundifuran, a natural labdane-type diterpene from *Vitex trifolia* L., to trigger apoptosis of cervical cancer cells. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2021, 1-15.
- Huang, M.Y., Zhong, L.J., Xie, J.M., Wang, F., & Zhang, Y.H. (2013). A new taraxastane-type triterpene from *Vitex trifolia* var. *simplicifolia*. *Helvetica Chimica Acta*, 96(11), 2040-2045.
- Huang, M., Zhang, L., Zhou, F., Ma, X., Li, Z., Zhong, T., & Zhang, Y. (2016). A new ursane triterpenoid possessing cytotoxicity from the fruits of *Vitex trifolia* var. *simplicifolia*. *Chemistry of Natural Compounds*, 52, 660-663. <https://powo.science.kew.org/taxon/urn:lsid:ipni.org:names:866039-1/general-information> retrieved Maret, 1 2023).
- Kiuchi, F., Matsuo, K., Ito, M., Qui, T. K., & Honda, G. (2004). New norditerpenoids with trypanocidal activity from *Vitex trifolia*. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 52(12), 1492-1494.
- Li, W.X., Cui, C.B., Cai, B., Wang, H.Y., & Yao, X.S. (2005a). Flavonoids from *Vitex trifolia* L. inhibit cell cycle progression at G2/M phase and induce apoptosis in mammalian cancer cells. *Journal of Asian Natural Products Research*, 7(4), 615-626.
- Li, W.X., Cui, C.B., Cai, B., & Yao, X.S. (2005b). Labdane-type diterpenes as new cell cycle inhibitors and apoptosis inducers from *Vitex trifolia* L. *Journal of Asian Natural Products Research*, 7(2), 95-105.
- Liou, C.J., Cheng, C.Y., Yeh, K.W., Wu, Y.H., & Huang, W.C. (2018). Protective effects of casticin from *Vitex trifolia* alleviate eosinophilic airway inflammation and oxidative stress in a murine asthma model. *Frontiers In Pharmacology*, 9, 635.
- Liu, Q.Y., Chen, Y.S., Wang, F., Chen, S.W., & Zhang, Y.H. (2014). Chemical of *Vitex trifolia*. *Zhongguo Zhong yao za zhi= Zhongguo zhongyao zazhi= China Journal Of Chinese Materia Medica*, 39(11), 2024-2028.
- Luo, P., Xia, W., Morris-Natschke, S.L., Lee, K.H., Zhao, Y., Gu, Q., & Xu, J. (2017). Vitopyrroloids A–D, 2-cyanopyrrole-containing labdane diterpenoid alkaloids from the leaves of *Vitex trifolia*. *Journal of Natural Products*, 80(5), 1679-1683.
- Mabberley D.J. (2017). *Mabberley's Plantbook. 4th Ed. Cambridge*, Cambridge University Press. <https://doi.org/10.1017/9781316335581>
- Manjunatha, B.K., & Vidya, S.M. (2008). Hepatoprotective activity of *Vitex trifolia* against carbon tetrachloride-induced hepatic damage. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 70(2), 241.
- Mary, R.N.I., & Banu, N. (2015). Screening of antibiofilm and anti-quorum sensing potential of *Vitex trifolia* in *Pseudomonas aeruginosa*. *Int J Pharm Pharm Sci*, 7(8), 242-5.
- Matsui, M., Kumar-Roine, S., Darius, H.T., Chinain, M., Laurent, D., & Pauillac, S. (2009). Characterisation of the anti-inflammatory potential of *Vitex trifolia* L.(Labiatae), a multipurpose plant of the Pacific traditional medicine. *Journal of Ethnopharmacology*, 126(3), 427-433.
- Matsui, M., Adib-Conquy, M., Coste, A., Kumar-Roiné, S., Pipy, B., Laurent, D., & Pauillac, S. (2012). Aqueous extract of *Vitex trifolia* L.(Labiatae) inhibits LPS-dependent regulation of inflammatory mediators in RAW 264.7 macrophages through inhibition of Nuclear Factor kappa B

- translocation and expression. *Journal of Ethnopharmacology*, 143(1), 24-32.
- Mathankumar, M., Tamizhselvi, R., Manickam, V., & Purohit, G. (2015). Assessment of anticarcinogenic potential of *Vitex trifolia* and *Triticum aestivum* Linn by in vitro rat liver microsomal degranulation. *Toxicology International*, 22(1), 114.
- Meerts, P. (2018). Synopsis of the genus *Vitex* (Lamiaceae) in the Democratic Republic of the Congo. *Plant Ecology and Evolution*, 151(3), 380-392.
- Ono, M., Sawamura, H., Ito, Y., Mizuki, K., & Nohara, T. (2000). Diterpenoids from the fruits of *Vitex trifolia*. *Phytochemistry*, 55(8), 873-877.
- Parkhe, G., & Bharti, D. (2019). Phytochemical investigation and determination of total phenols and flavonoid concentration in leaves extract of *Vitex trifolia* Linn. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 9(4-A), 705-707.
- Rajan, D., Suresh, J., Paramakrishnan, N., Reddy, A., & Nayeem, M. (2012). Review on phytochemical and pharmacological properties of *Vitex trifolia* Linn. *Research Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, 4(2), 124-129.
- Saklani, S., Mishra, A.P., Chandra, H., Atanassova, M.S., Stankovic, M., Sati, B., ... & Suleria, H. A.R. (2017). Comparative evaluation of polyphenol contents and antioxidant activities between ethanol extracts of *Vitex negundo* and *Vitex trifolia* L. leaves by different methods. *Plants*, 6(4), 45.
- Silalahi, M., Supriatna, J., Nisyawati, & Walujo, E.B. (2015a). Local knowledge of medicinal plants in sub-ethnic Batak Simalungun of North Sumatra, Indonesia. *Biodiversitas*, 16(1), 44-54.
- Silalahi, M., Walujo, E.B., Supriatna, J., & Mangunwardoyo, W. (2015b). The local knowledge of medicinal plants trader and diversity of medicinal plants in the Kabanjahe traditional market, North Sumatra, Indonesia. *Journal of Ethnopharmacology*, 175, 432-443.
- Tiwari, N., Thakur, J., Saikia, D., & Gupta, M.M. (2013). Antitubercular diterpenoids from *Vitex trifolia*. *Phytomedicine*, 20(7), 605-610.
- Ukiya, M., Sato, D., Kimura, H., Koketsu, M., Phay, N., & Nishina, A. (2019a). (-)-O-methylcubebin from *Vitex trifolia* enhanced adipogenesis in 3T3-L1 Cells via the Inhibition of ERK1/2 and p38MAPK Phosphorylation. *Molecules*, 25(1), 73.
- Ukiya, M., Sato, D., Kimura, H., Koketsu, M., Phay, N., & Nishina, A. (2019b). (-)-O-Methylcubebin from *Vitex trifolia* enhanced adipogenesis in 3T3-L1 cells via the inhibition of ERK1/2 and p38MAPK phosphorylation. *Molecules*, 25(1), 73.
- Vasanthi, V.J., Radhjayalakshmi, R., & Nasrin, F. (2014). Evaluation of anticancer activity using hexanic extract of *Vitex trifolia* on two different cancer cell lines. *Int J Pharmacognosy Phytochem Res*, 6(3), 449-453.
- Wang, H.Y., Cai, B., Cui, C.B., Zhang, D.Y., & Yang, B.F. (2005). Vitexicarpin, a flavonoid from *Vitex trifolia* L., induces apoptosis in K562 cells via mitochondria-controlled apoptotic pathway. *Acta Pharmaceutica Sinica*, 40(1), 27-31.
- Wee, H.N., Neo, S.Y., Singh, D., Yew, H.C., Qiu, Z.Y., Tsai, X.R.C., ... & Koh, H.L. (2020). Effects of *Vitex trifolia* L. leaf extracts and phytoconstituents on cytokine production in human U937 macrophages. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, 20(1), 1-15
- Wu, J., Zhou, T., Zhang, S. W., Zhang, X.H., & Xuan, L.J. (2009). Cytotoxic terpenoids from the fruits of *Vitex*

- trifolia* L. *Planta Medica*, 75(04), 367-370.
- Yong-Sheng, C., Xiao-Yan, L., Lin-Jing, Z., Jie-Ming, X., & Yong-Hong, Z. (2011). Chemical constituents of *Vitex trifolia* L. *Natural Product Research & Development*, 23(6).
- Zeng, X., Fang, Z., Wu, Y., & Zhang, H. (1996). Chemical constituents of the fruits of *Vitex trifolia* L. *Zhongguo Zhong yao za zhi= Zhongguo zhongyao zazhi= China Journal Of Chinese Materia Medica*, 21(3), 167-8.