

REVIEW: AKTIVITAS ANTIKANKER PROSTAT BEBERAPA TUMBUHAN DI INDONESIA

Rena Choerunisa, Eli Halimah

Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran

Jalan Raya Bandung Sumedang km 21 Jatinangor, Sumedang 45363

renanisa2024@gmail.com

ABSTRAK

Kanker merupakan penyebab utama kematian di seluruh dunia dengan angka kejadian yang semakin signifikan. Salah satu jenis kanker yang dilaporkan sebagai penyebab kematian utama pada pria setelah kanker paru-paru, yaitu kanker prostat. Untuk mengobati penyakit ini, beberapa terapi telah digunakan, diantaranya kemoterapi, terapi hormon, pembedahan, atau terapi radiasi. Akan tetapi dalam penerapannya, terapi tersebut dinilai masih belum efektif akibat efek samping yang ditimbulkan serta biaya pengobatan yang mahal sehingga untuk mengatasi masalah tersebut, para peneliti telah banyak melakukan pengembangan terapi kanker, yaitu dengan memanfaatkan herbal sebagai agen antikanker. Dari hasil penelusuran pustaka terhadap tumbuhan-tumbuhan yang memiliki aktivitas antikanker prostat, tumbuhan Sirsak, Jambu Air, Adas, Rosmeri dan Jahe memiliki IC_{50} masing-masing sebesar 18.2 ppm, 4.59 ppm, 12.5 ppm, 26.6 ppm, dan 88 ppm.

Kata Kunci : Kanker prostat, antikanker, herbal, IC_{50}

ABSTRACT

Cancer is the leading cause of death worldwide with an increasingly significant incidence rate. One type of cancer is reported as the leading cause of death in men after lung cancer is prostate cancer. To treat this disease, several therapies have been used, including chemotherapy, hormone therapy, surgery, or radiation therapy. However in its use the therapy is considered not effective due to side effects and expensive medical cost so to overcome these problem, researchers have developed of cancer therapies by utilizing herbs as an anticancer agent. From this literature review about of plants that have anticancer prostate activity, obtained IC_{50} Soursoap plant, Guava Water, Fennel, Rosmery and Ginger is 18.2 ppm, 4.59 ppm, 12.5 ppm, 26.6 ppm, and 88 ppm.

Keywords : Prostate cancer, anticancer, herb, IC_{50}

Diserahkan: 4 Juli 2018, Diterima 4 Agustus 2018

PENDAHULUAN

Kanker masih menjadi penyebab utama kematian di seluruh dunia dengan angka kejadian yang semakin signifikan. Tercatat pada tahun 2012 terdapat sebanyak 14,1 juta kasus baru dengan 8,2 juta kematian akibat kanker dan 32,6 juta orang menderita kanker

(Ferlay *et al.*, 2015). Salah satu jenis kanker yang dilaporkan sebagai penyebab kematian utama pada pria setelah kanker paru-paru, yaitu kanker prostat (Torre *et al.*, 2015). Di Indonesia, insiden kanker prostat terus meningkat dari 10,6 menjadi 14,8 tiap

100,000 orang pada periode 2008-2012 (Ferlay *et al.*, 2018). Hingga saat ini, penyebab kanker prostat masih belum dapat dipastikan namun beberapa faktor risiko yang terlibat diantaranya usia, faktor genetik, dan obesitas (Hariharan *et al.*, 2016).

Berbagai upaya telah dilakukan untuk mengobati kanker, termasuk kanker prostat melalui berbagai macam terapi, seperti kemoterapi, terapi hormon, pembedahan atau terapi radiasi. Akan tetapi dalam penerapannya, terapi tersebut dinilai masih belum efektif meskipun telah menunjukkan perkembangan terapi. Hal ini disebabkan karena obat-obat kemoterapi bersifat non selektif, artinya bahwa obat-obat kemoterapi dapat mempengaruhi sel normal lainnya dengan memberikan efek toksik pada sel tersebut di samping aktivitasnya sebagai antikanker (Eton and Lepore, 2002). Selain itu, obat-obat kemoterapi dapat menimbulkan terhambatnya kematian sel kanker akibat adanya resistensi terhadap obat-obat kemoterapi. Kelemahan pada terapi lainnya, yaitu dapat mempengaruhi morbiditas yang mengganggu kualitas hidup

pasien seperti inkontinensia urin dan disfungsi seksual (Beer and Bubalo, 2001) sehingga diperlukan strategi pengobatan yang lebih aman dan efektif. Salah satunya dengan pemanfaatan tumbuhan sebagai agen antikanker.

POKOK BAHASAN

Metode

Pengkajian mengenai aktivitas antikanker prostat beberapa tumbuhan di Indonesia, dilakukan melalui penelusuran pustaka terhadap beberapa sumber ilmiah, seperti jurnal nasional, jurnal internasional, artikel ilmiah, dan situs web dengan kata kunci ‘Antiprostata cancer activity’, ‘Antiprostata cancer of Herbs’. Artikel ilmiah yang digunakan sebagai rujukan utama yaitu artikel yang diterbitkan selama sepuluh tahun terakhir.

Hasil dan Pembahasan

Dari hasil penelusuran pustaka, beberapa tumbuhan telah terbukti secara ilmiah memiliki aktivitas antikanker prostat melalui berbagai macam mekanisme seperti tertera pada Tabel 1 berikut ini :

Tabel 1. Tabel aktivitas antikanker prostat beberapa tumbuhan di Indonesia

Nama Tumbuhan	Metode	Tipe Sel Kanker Prostat	Senyawa Aktif yang terlibat	IC ₅₀	Mekanisme Kerja	Pustaka
<i>Annona muricata</i> L. (Sirsak)	MTT assay	LNCaP	Asetogenin	18.2 ppm	Menghambat proliferasi sel kanker prostat	(Zuhrotun dkk, 2013; Yulianti dkk, 2014)
<i>Eugenia aquea</i> Burm f. (Jambu air)	MTS assay	DU-145	Kalkon	IC ₅₀ 4.59 ppm	Menghambat proliferasi sel kanker prostat	(Cahyana dkk, 2017)

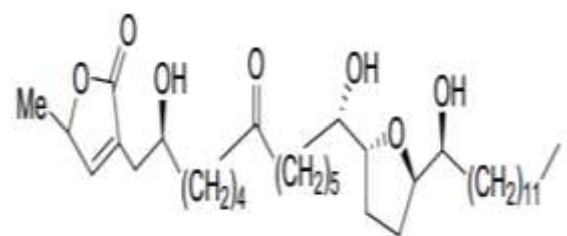
Nama Tumbuhan	Metode	Tipe Sel Kanker Prostat	Senyawa Aktif yang terlibat	IC ₅₀	Mekanisme Kerja	Pustaka
<i>Foeniculum vulgare</i> (Adas)	MTT assay	LNCaP	Skopoletin	IC ₅₀ 12.5 ppm	Menghambat proliferasi sel kanker prostat melalui penghambatan siklus sel pada tahap G2/M	(Li <i>et al.</i> , 2015)
<i>Rosmarinus officinalis</i> (Rosmeri)	MTT assay	PC-3	Asam karnosik	IC ₅₀ 41.1 ppm	Menghambat proliferasi sel kanker dengan mempengaruhi siklus sel pada tahap G0/G1 dan Menginduksi apoptosis dengan aktivasi caspase 3	(Kar <i>et al.</i> , 2012)
<i>Zingiber officinalis</i> (Jahe)	MTT assay	LNCaP	6-Gingerol	IC ₅₀ 88 ppm	Menginduksi apoptosis sel kanker melalui aktivasi caspase 3	(Kim <i>et al.</i> , 2011)

1. *Annona muricata* L.

Annona muricata L., atau Sirsak adalah tumbuhan yang berasal dari famili Annonaceae. Secara tradisional, tumbuhan ini digunakan untuk mengobati berbagai penyakit seperti nyeri arthritis, neuralgia, diare, disentri, demam, sakit kepala, malaria, diabetes, dan ruam kulit (Moghadamtousi *et al.*, 2015). Berdasarkan hasil penelitian sebelumnya, golongan senyawa yang terkandung dalam ekstrak tumbuhan ini diantaranya alkaloid, terpenoid, flavonoid, kumarin, steroid, fenolik, tanin, dan saponin (Daud *et al.*, 2016).

Daun Sirsak mengandung kelompok senyawa yang disebut sebagai *annonaceous acetogenin*. Beberapa senyawa yang telah teridentifikasi dari kelompok tersebut, diantaranya *monotetrahydrofuran*, *cis-*

corossolone, *annocatalin*, *annonacin*, *annonacinone*, *solamin*, *annoreticuin-9-one*, *cisannoreticuin* dan *corossolone* (Asare *et al.*, 2015). Senyawa-senyawa tersebut telah terbukti secara ilmiah memiliki aktivitas sitotoksik yang signifikan terhadap beberapa sel kanker manusia, termasuk sel kanker prostat. Salah satu senyawa yang memiliki aktivitas terhadap adenokarsinoma prostat adalah asetogenin-1 atau *annoreticuin-9-one* (Ragasa *et al.*, 2012).

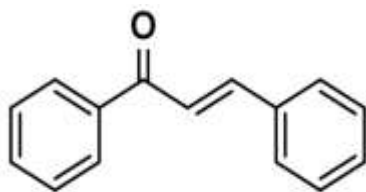


Gambar 1. Struktur kimia *annoreticuin-9-one* (Moghadamtousi *et al.*, 2015)

Penelitian yang dilakukan oleh Zuhrotun dkk (2013) terhadap ekstrak, fraksi n-heksan, dan fraksi etil asetat daun sirsak menunjukkan adanya efek antiproliferasi pada sel kanker prostat LNCaP dengan IC_{50} masing-masing sebesar 29.6 ppm, 328.2 ppm, dan 18.2 ppm. Dari hasil tersebut, dapat diketahui bahwa aktivitas antikanker terbaik dari daun sirsak ditunjukkan oleh fraksi etil asetat dengan IC_{50} 18.2 ppm.

2. *Eugenia aquea* Burm f.

Eugenia aquea Burm f. memiliki nama lokal jambu air yang banyak ditemukan di Indonesia. Salah satu senyawa aktif yang terkandung dalam tumbuhan ini, yaitu kalkan dari golongan flavonoid. Pengujian aktivitas antikanker pada tumbuhan ini dilakukan secara langsung terhadap senyawa aktif kalkan yang diperoleh dari hasil isolasi.



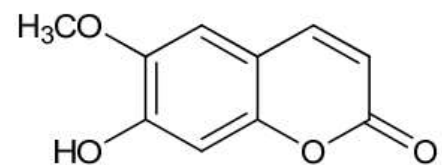
Gambar 2. Struktur kimia kalkan (Neves *et al.*, 2017)

Aktivitas yang diperoleh pada pengujian tersebut sebanding dengan peningkatan konsentrasi pada kalkan. Aktivitas terbaik ditunjukkan pada kalkan dengan IC_{50} 4.59 ppm (Cahyana dkk, 2017).

3. *Foeniculum vulgare*

Foeniculum vulgare adalah salah satu dari sekian banyak tumbuhan herbal di Indonesia yang secara tradisional digunakan

dalam pengobatan, baik digunakan untuk mengobati alergi, inflamasi, maupun digunakan sebagai anti-angiogenesis. Tumbuhan ini memiliki nama lokal adas dengan senyawa aktif berupa skopoletin atau (6-methoxy-7-hydroxicoumarin) yang merupakan salah satu anggota dari fitoaleksin derivat kumarin.



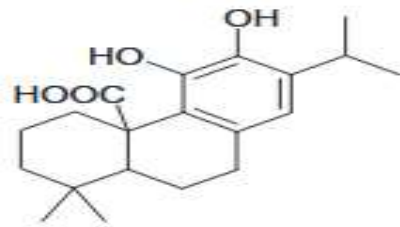
Gambar 3. Struktur kimia skopoletin (Monar dan Klenkar, 2015)

Pengujian aktivitas antikanker, dilakukan melalui metode MTT *assay* pada sel kanker prostat LNCaP. Dari hasil penelitian yang telah dilakukan diperoleh IC_{50} sebesar 65.1 μ M atau setara dengan 12.5 ppm dengan menginduksi kematian sel kanker sebesar 92%. Mekanisme penghambatan perkembangan sel kanker dilakukan dengan cara penghambatan ekspresi cyclin D1 pada siklus sel tahap G2/M (Li *et al.*, 2015).

4. *Rosmarinus officinalis*

Tumbuhan Rosmeri mengandung berbagai senyawa kimia dari golongan polifenol, seperti *carnosol*, *carnolic acid*, *methyl carnosol*, *rosmarinic acid*, *ursolic acid* dengan kemampuan sebagai antioksidan mencapai >90% (Petiwala *et al.*, 2013). Oleh karena itu, aktivitas antikanker pada tumbuhan ini dikaitkan dengan

kemampuannya dalam menangkal radikal bebas.

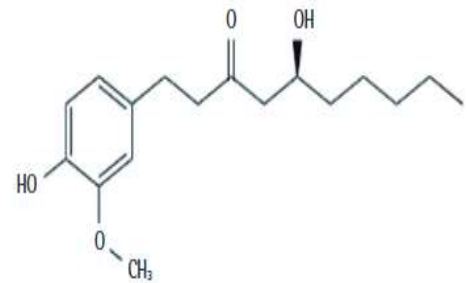


Gambar 4. Struktur kimia asam karnosik
(Birtik *et al.*, 2015)

Senyawa asam karnosik yang diperoleh dari hasil isolasi tumbuhan Rosmeri (*Rosmarinus officinalis*) memiliki aktivitas antikanker terhadap sel kanker prostat PC-3 dengan IC₅₀ 41.1 ppm dan menyebabkan kematian pada sel kanker > 95%. Asam karnosik menginduksi apoptosis dengan meningkatkan ekspresi protein pro-apoptosis Bax dan menurunkan protein Bcl-2 anti apoptosis (Kar *et al.*, 2012).

5. *Zingiber officinalis*

Jahe telah banyak digunakan untuk mengobati berbagai jenis penyakit dan dipelajari secara ilmiah terkait aktivitasnya sebagai neuro-protektif, antiinflamasi, antitumor, antiradiasi, antimikroba, antidiabetes, antiobesitas, dan hepatoprotektif (Singh *et al.*, 2016). Senyawa kimia yang terkandung dalam tumbuhan ini, yaitu *gingerol*, *shogaol*, *zingerone*, *paradol*, *gingerenone*, *galanal*, *gingerdiols*, dan *gingerdiones*. *Gingerol* merupakan senyawa aktif utama yang memberikan rasa segar yang khas pada Jahe. Salah satu senyawa gingerol yang memiliki aktivitas antikanker, yaitu 6-gingerol (Wang *et al.*, 2011).



Gambar 5. Struktur kimia 6-gingerol
(Kim *et al.*, 2011)

Pada penelitian yang dilakukan oleh Kim *et al.*, (2011), aktivitas senyawa 6-gingerol yang diperoleh dari hasil isolasi diuji terhadap sel kanker prostat LNCaP pada konsentrasi 100 μ M, 200 μ M, dan 300 μ M. Hasil pengujian menunjukkan adanya penghambatan pertumbuhan sel kanker masing-masing sebesar 29.9%, 40.6%, dan 72% pada pengamatan 48 jam dengan aktivitas penghambatan terbaik ditunjukkan oleh 6-gingerol pada konsentrasi 300 μ M.

Mekanisme penghambatan dilakukan dengan mempengaruhi siklus sel, yaitu terjadi peningkatan pada fase G0/G1. Selain itu, 6-gingerol mampu menginduksi apoptosis dengan menginduksi ekspresi caspase 3 dalam sel LNCaP. Aktivitas antikanker pada ekstrak tumbuhan ini tergolong moderat dengan IC₅₀ 88 ppm sehingga efektif digunakan sebagai kemopreventif.

SIMPULAN

Berdasarkan hasil penelusuran pustaka pada artikel review ini, kelima tumbuhan yang memiliki aktivitas antikanker prostat yaitu Sirsak, Jambu air, Adas, Rosmeri, dan Jahe memiliki IC₅₀ masing-masing sebesar

18.2 ppm, 4.59 ppm, 12,5 ppm, 26.6 ppm, dan 88 ppm.

DAFTAR PUSTAKA

- Asare, GA, Afriyie, D, Robert, AN, Abutiate, H, Doku, D, Mahmood, SA, and Rahman H. 2015. Antiproliferative activity of aqueous leaf extract of *Annona muricata* L., on the prostate, BPH-1 cells, and some target genes. *Integrative Cancer Therapies Article*, 14(1): 65-74
- Beer, TM, Bubalo, JS. 2001. Complication of chemotherapy for prostate cancer. *Semin Urol Oncol*, 19 : 222-230
- Birtik, S, Dussiort, P, Pierre, FX, Billy, AC, and Roller, M. 2015. Carnosic acid. *Phytochemistry*, 115: 9-19
- Cahyana, N, Subarnas, A, Hadisaputri, YE. 2017. Aktivitas antiproliferasi senyawa karkon dari daun jambu air (*Eugenia aquea* Burm f.) terhadap sel kanker prostat DU145. *Farmaka*, 15(3): 27-31
- Daud, Ya'akob, H., and Rosdi, MNM. 2016. Acetogenins of *Annona muricata* leaves : Characterization and potential anticancer study. *Integr Cancer Sci Therap*, 3(4) : 543-551
- Eton, D, and Lepore, S. 2002. Prostate cancer and health-related quality of life ; a review of the literature. *Psychooncology*, 11 : 307-326
- Ferlay, J, Soerjomatara, I, Dikshit, R, Eser, S, Mathers, C, Rebelo, M, Parkin, DM, Forman, D, Bray, F. 2015. Cancer incidence and mortality worldwide : Source, methods, and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International Journal of Cancer*, 136 : E359-E386
- Ferlay, J, Soerjomatara, I, Dikshit, R, Eser, S, Mathers, C, Rebelo, M, Parkin, DM, Forman, D, Bray, F. 2018. GLOBOCAN 2012 : Estimate cancer incidence, mortality, and prevalence worldwide in 2012 [online] Available at http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx (verified 18 June 2018)
- Hariharan, K, Padmanabha, V. 2016. Demography and disease characteristics of prostate cancer in India. *Indian J Urol*, 32 : 103-108
- Kar, S, Palit, S, Ball, WB, and Das, PK. 2012. Carnosic acid modulates Akt/IKK/NF-kappaB signaling by PP2A and induces intrinsic and extrinsic pathway mediated apoptosis in human prostate carcinoma PC-3 cells. *Apoptosis, An International Journal on Programmed Cell Death*, 17: 735-747
- Kim, Hyun-Woo, Oh, Deuk-Hee, Jung, C, Kwon, Dong-Deuk, Lim, Young-Chai. 2011. Apoptotic effect of 6-Gingerol in LNCaP human prostate cancer cells. *Soonchunhyang Medical Science Article*, 17(2) : 75-79.
- Li, CL, Han, XC, Zhang, H, Wu, JS, Li, Bao. 2015. Effect of scopoletin on apoptosis and cell cycle arrest in human prostate cancer cells in vitro. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 14(4) :611-617
- Moghadamtousi, SZ, Fadaeinasab, M, Nikzad, S, Gakula, M, Ali, HM, and Kadir, HA. 2015. *Annona muricata* (Annonaceae) : A review of its traditional uses, isolated acetogenins and biological activities. *Int J. Sci*, 16 : 15625-15658
- Molnar, M and Klenkar, J. 2015. Natural and synthetic coumarin as potential anticancer agents. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 7(7): 1223-123
- Neves, BJ, Gomes, MN, Muratov, EN, Pereira, M, Peixoto, JC et al.,. 2017. Calchone derivatives : Promising starting points for drug design. *Molecule*, 22: 1-25
- Petiwalla, SM, Puthenveetil, AG, and Johnson, JJ. 2013. Polyphenols from the mediterranean herb rosmery (*Rosmarinus officinalis*) for prostate

- cancer. *Frontiers in Pharmacology*, 4(29) : 1-4
- Ragasa, C, Soriano, G, Terres OB, Ming-Jaw D, Chien-Chang, S. 2012. Acetogenins from *A. muricata*. *Phocg J*, 32: 32-37
- Singh, RL, Gupta, R, Singh, PK, and Singh, R. 2016. Pharmacological avtivities of *Zingiber officinale* (Ginger) and its active ingredients : A review. *International Journal of Scientific and Inovative Research*, 4(1) : 1-11
- Torre, LA, Bray, F, Siegel, RL, Ferlay, J, Lortet-Tieulent, J, Jemal, A. 2015. Global cancer statistics, 2012, *CA Cancer J Clin*, 65 (2) : 87-108
- Wang, X, Zheng, Z, Guo, X, Yuan. 2011. Preparative seppparation of gingerols by high-speed counter current chormatography using stepwise elution. *Food Chemistry J*, 125 : 1476-1480
- Yulianti, R, Kodariah, R, Ekawuyung, P. 2014. Pengaruh ekstrak metanol daun sirsak (*Annona muricata* L,) terhadap viabilitas galur sel kanker prostat. *MKA*, 37(2) : 187-19
- Zuhrotun, A, Abdullah, R, Thamrin, M, Febriliza, F. 2013. Antitumor activity of Soursop (*Annona muricata* L,) leaves on prostate cancer cell line. *Acta Pharmaceutica Indonesia*, 38(2) : 43-47