

POTENSI ALFA MANGOSTIN SEBAGAI KANDIDAT OBAT ANTIKANKER PAYUDARA

Muhammad Akmal Fauzan, Muchtaridi Muchtaridi

Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran

Jln. Raya Bandung Sumedang Km 21 Jatinangor 45363

muchtaridi@unpad.ac.id

ABSTRAK

Kanker menjadi penyebab kematian terbanyak setelah kardiovaskular di dunia khususnya kanker payudara pada wanita. Penatalaksanaan terapi kanker payudara saat ini terbilang tidak efektif penggunaannya karena efek samping penggunaannya yang penuh pertimbangan. Perkembangan obat herbal sebagai alternative pun bermunculan contohnya buah manggis yang kulit mengandung senyawa alfa mangostin. alfa mangostin memiliki perkembangan yang pesat khususnya sebagai antikanker. Mulai dari kanker hati, leukemia, kolon, *pheocromocytoma*, hingga payudara. Potensi dari alfa mangostin mulai terlihat saat memiliki efek menghambat proliferasi dan apoptosis hingga melesat secara spesifik dapat memberikan efek antimetastasis dengan berbagai macam *pathway* dan berbagai macam sel kanker payudara.

Kata kunci: Kanker Payudara, Alfa mangostin, Anti kanker, Antimetastasis.

ABSTRACT

Cancer become the lead about cause of death after cardiovascular disease in the world, especially breast cancer in women. Treatment of breast cancer therapy is currently not effective in its use because of its considerable side effects. Development of herbal medicine as an alternative also emerged for example mangosteen fruit skin containing alpha mangostin compounds. Alpha mangostin has a rapid development especially as an anticancer. Starting from hepato cancer, leukemia, colon, pheocromocytoma, and breast. The potential of alpha mangostin begins to appear when it has the effect of inhibiting proliferation and apoptosis until it spurs specifically to give antimetastasis effects with various pathways and various breast cancer cells.

Keywords: Breast Cancer, Alpha mangostin, Anticancer, Antimetastasi.

Diserahkan: 4 Juli 2018, Diterima 4 Agustus 2018

PENDAHULUAN

Penyakit kanker adalah salah satu penyakit yang tidak menular namun, cenderung selalu meningkat penderitanya pada tiap tahun (Mangan, 2003). Dan kanker ini menjadi salah satu faktor kematian terbanyak setelah penyakit kardiovaskuler (Depkes RI, 2012). Bila dikerucutkan kembali, jenis kanker yang

paling memberikan kontribusi pada wanita adalah kanker payudara sekitar 25% dari kasus total pada 2012 (Globocan, 2013).

Rencana pengobatan yang umum digunakan untuk kanker payudara sudah bertebaran dan tergolong “efektif” untuk sampai saat ini namun belum ada pengobatan yang sesuai pada kanker payudara yang telah metastasis termasuk penggunaan kemoterapi sistemik yang tidak

selektif pada targetnya dan cenderung toksik pada jaringan normal sekitarnya (Jenie dan Meiyanto, 2007). Hingga saat ini pengobatan untuk kanker ini masih tergolong kurang memuaskan karena efek samping yang diberikannya. Sampai muncul salah satu tanaman obat yang menjadi banyaknya objek penelitian dalam antikanker yaitu kulit buah manggis (Ho, *et al.*, 2002).

Banyak peneliti yang telah melaporkan hasil penelitian kulit buah manggis ini pada berbagai macam jenis kanker seperti kanker hati (Ho, *et al.*, 2002), Kanker payudara (Moongkarndi *et al.*, 2004), dan Leukimia (Matsumoto *et al.*, 2003) dengan berbagai macam mekanisme yang terjadi. Namun, kulit buah manggis ini memiliki banyak senyawa yang memberikan efek baik pada tubuh khususnya kanker. Kurangnya penelitian terkait senyawa yang secara spesifik memiliki efek anti kanker khususnya kanker payudara.

Salah satu senyawa pada kulit buah manggis adalah xanton, xanton dibagi menjadi tiga jenis, yaitu alfa mangostin, beta mangostin dan gamma mangostin (Putri, 2015). Alfa mangostin memiliki aktivitas antiproliferasi dan apop tosis terpoten diantara senyawa xanton lainnya (Matsumoto *et al.*, 2003).

Maka dari itu, Studi literature ini bertujuan untuk melihat potensi alfa

mangostin sebagai kandidat obat kanker khususnya kanker payudara.

Kanker Payudara

Kanker merupakan penyakit yang tergolong berbahaya karena terjadi proliferasi sel yang tidak terkontrol (Dirgantara, *et al.*, 2018). Penyebab kanker sampai saat ini cukup banyak dan beberapa faktor menjadi peran yang sangat berpengaruh pada timbulnya penyakit ini. Kurang lebih 5-10% terjadi akibat kelainan genetic yang diturunkan yang menyebabkan kanker khususnya kanker payudara. Contohnya ada kelainan genetic pada kromosom 1q, 3q, 13q, 17p ini dapat menimbulkan kanker payudara pada usia muda (Dharmais, 2002).

WHO menyebutkan kanker payudara menjadi pembunuh utama kedua di dunia pada 2012 setelah kardiovaskular pada wanita (Globocan, 2013). Kanker payudara memiliki keterkaitan yang erat dengan gen HER2 (*Human Epidermal Growth Factorreceptor-2*). Pada umumnya dengan adanya gen HER2 ini akan disebut dengan HER2 positif dimana gen HER2 ini berada pada tumor yang merupakan cikal bakal dari kanker payudara dan menjadi lebih ganas (Handayani *et al.*, 2012).

Farmakoterapi Kanker Payudara

Ada beberapa *treatment* yang biasanya digunakan untuk pengobatan kanker payudara ini. Pemerintah Australia

memberikan pertunjuk, ada lima jenis *treatment* yang diberikan pada penderita kanker payudara, yaitu operasi payudara, radioterapi, kemoterapi, terapi hormone, dan terapi target (Australian Gov, 2018).

Operasi Payudara

Pemerintah Australia yang khusus menanani cancer memberikan dua *treatment* yang biasa digunakan. Pertama bisa menggunakan *Surgery Conversion* yang diikuti dengan radioterapi dan yang kedua adalah mastektomi yang diikuti dengan rekonstruksi payudara. Perbedaan metode ini adalah ukuran kanker payudara. Metode yang pertama cenderung mengangkat kanker payudara dan jaringan tidak sehat yang berukuran lebih kecil dibandingkan metode yang kedua yang mengangkat ukuran kanker payudara yang lebih besar memiliki lebih dari satu kanker payudara. Penggunaan metode kedua lebih banyak digunakan daripada yang kedua karena kebanyakan wanita menghindari *treatment* setelah metode pertama, yaitu radioterapi (Australian Gov, 2018).

Radioterapi

Penggunaan radiasi sebagai media terapi ini dapat mengakibatkan pemindahan secara langsung dari sejumlah energy ke jaringan. Hasilnya sel dapat kehilangan kemampuannya dalam bereproduksi hingga akhirnya sel mati karena ionisasi. Sejumlah energy ditembakkan ke jaringan target

tergantung pada kintetik selnya karena setiao jarngan memiliki kerentanan yang khas (Sabiston, 1992).

Kemoterapi

Terapi ini bisa bisa dibilang sama dengan terapi hormone dan terapi target karena cenderung menggunakan obat secara sistemik yang tidak efektif karena ketidakelektifanya (Jenie dan Meiyanto, 2007). Penggunaan kemoterapi bergantung pada terapi lainya, *Australian Government Cancer* mengklaim dokter akan memberikan kemoterapi pada saat tidak ada reseptor hormone pada kanker payudara dan bila positif dengan gen HER2 akan diberikan herecptin (Trastuzumab) yang akan memberikan efek terhadap waktu kemoterapi dan tipe yang digunakanya.

Terapi Hormon

Terapi hormone ini akan efektif bila diberikan pada penderita wanita khususnya yang memiliki ER- (Esterogen) dan PR+ (Progesteron) (Khambri, 2015). Terapi ini cenderung menekan tumor cikal bakal kanker yang sensitive terhadap hormone dan biasanya cenderung digunakan sebagai obat kombinasi pasca operasi untuk mencegah kambuh.

Bila hormone esterogen berlebih maka, tujuanya adalah mengurangi hormone tersebut lewat ovarium dan sel lemak tubuh (Handayani *et al.*, 2012).

Terapi Target

Terapi target akan berfokus pada trastuzumab yang merupakan obat generasi awal yang dikembangkan pada saat jenis terapi ini (Kalbemed, 2012). Trastuzumab ini adalah obat yang khusus menargetkan gen HER2 yang merupakan 20-25% dijumpai di kanker payudara. Obat ini telah berkembang menjadi lebih pesat contohnya dengan ditambahkan DM1 (derivate myastine) yang efeknya lebih poten sekitar 25-500 kali hingga 100-4000 kali bila dibandingkan dengan obat terapi target lainnya (Kalbemed, 2013).

Kulit Buah Manggis

Kulit manggis yang pada awalnya tidak dikenal oleh masyarakat umum, kini telah ramai diperbincangkan dalam dunia penelitian karena memiliki banyak khasiat. Penggunaan kulit buah manggis ini telah lama digunakan sebagai antitumor, antioksidan (Williams et al., 1995) dan aktivitas antibakteri pada *Staphylococcus aureus*, *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri*, *Escherichia coli*, *Vibrio cholerae* (Farnsworth and Bunyapraphatsara, 1992) dan *Helicobacter pylori* (Mahabusarakum et al., 1983). Kulit manggis ini dilaporkan sebagai sumber dari mangostin, tanin, xanton, chrysanthemin, gasinon, gartanin, Vitamin B1, B2, C dan zat lainnya (Farnsworth and Bunyapraphatsara, 1992).

Kandungan utama kulit buah manggis ini adalah xanton, dimana xanton memiliki banyak derivate dengan derivate utamanya adalah alfa mangostin karena paling melimpah ((Li et al., 2014). Alfa mangostin memiliki banyak khasiat khususnya pada berbagai jenis penyakit sitotoksik seperti kanker mulai dari kanker hati (Ho et al., 2002), leukemia (Matsumoto et al., 2003), kanker *pheocromocytoma* (Sato et al., 2004), kanker kolon (Matsumoto et al., 2005), dan kanker payudara (Kritsanwong et al., 2016).

Hasil Analisis Potensi Alfa Mangostin sebagai Kandidat Obat AntiKanker Payudara

Hasil dari analisis potensi alfa mangostin sebagai kandidat obat Antikanker payudara adalah seagai berikut:

1. Mangostin efektif dalam menghambat LDL (*Low Density Lipoprotein*) peroksidasi berikatan dengan ion logam Cu^{2+} *in vitro* dari strukturnya mempunyai efek radikal bebas (Williams et al., 1994).
2. Pengujian sitotoksisitas xanton hasil isolasi pada *Cell line* kanker hati paling poten (Ho et al., 2002).
3. Alfa mangostin memiliki aktifitas antiproliferasi dan apoptosis terpoten pada sel leukemia (Matsumoto et al., 2003).

4. Target utama alfa mangostin yaitu mitokondria (Matsumoto *et al.*, 2004).
5. Alfa mangostin menginduksi apoptosis Ca^{2+} - ATPase lewat mitokondria terhadap PC12 sel kanker *pheocromocytoma* (Sato *et al.*, 2004).
6. Alfa mangostin menurunkan lesi dan epitel kolon tikus dilihat dari antigen nucleus yang berproliferasi (Nabandith *et al.*, 2004).
7. Alfa mangostin dan gama mangostin menginduksi penahanan siklus siklus sel dan apoptosis pada sel DLD-1 kanker kolon (Matsumoto *et al.*, 2005).
8. Ekstrak methanol dari kulit buah manggis memiliki efek yang signifikan terhadap antiproliferasi, antioksidasi, dan induksi apoptosis terhadap SKBR3 *cell line* kanker payudara (Moonkarndi *et al.*, 2004).
9. Ekstrak etanol dari kulit buah manggis memiliki efek paling poten terhadap aktivitas antiproliferasi SKBR3 *cell line* kanker payudara (Moonkarndi *et al.*, 2004).
10. Alfa mangostin menjadi konstituen utama yang paling poten terhadap KB (Kanker Mulut) dan BC-1 (Kanker Payudara) (Suksamrarn *et al.*, 2006).
11. Alfa mangostin dapat menunjukkan efek antimetastatis dengan menghambat induksi invasi TPA(12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate) dan perpindahan MMP-2 serta MMP-9 (matrix metalloproteinase) pada sel kanker payudara MCF-7 (Lee *et al.*, 2010).
12. Induksi alfa mangostin secara signifikan meningkatkan ketahanan dan menekan pertumbuhan tumor dan metastasis nodus limfa dengan membawa mutasi p53 (Shibata *et al.*, 2011).
13. Alfa mangostin dapat menginduksi apoptosis sel kanker payudara MDA-MB231 dengan mekanisme P13K/Akt (Kurose *et al.*, 2012).
14. Alfa mangostin mereduksi metastasis nodus limfa dengan membawa mutasi p53 (Shibata *et al.*, 2013).
15. Alfa mangostin menginduksi apoptosisnya sel kanker payudara dengan cara menghambat sintesis asam lemak (Li *et al.*, 2014).
16. Ekstrak Kulit buah manggis memiliki sitotoksik yang kuat dan aktivitas untuk menginduksi apoptosis yang menekan reseptor estrogen alfa pada sel kanker payudara MCF-7 (Setiawati, *et al.*, 2014).
17. Alfa mangostin menghambat proliferasi sel dan menginduksi apoptosis pada HER2/P13K/Akt dan MPK terhadap sel kanker payudara T47D (Kritsanwong *et al.*, 2016).

Prospektif dan Peluang Masa Depan

Kulit buah manggis memiliki banyak kandungan begitu pula khasiatnya. Banyak sekali yang membahas kulit manggis terkait penyakit-penyakit yang umum hingga langka. Namun, tidak banyaknya penelitian yang secara spesifik membahas senyawa tertentu beserta efek terapi yang diberikannya. Contohnya adalah alfa mangostin yang merupakan derivat xanton golongan flavonoid yang dilaporkan memiliki banyak kegunaan. Efek utama senyawa ini yang banyak dilaporkan adalah sebagai antioksidan dilihat dari laporan penelitian mengenai efektivitas alfa mangostin sebagai antioksidan. Dengan menangkap radikal bebas alfa mangostin ini memiliki banyak manfaat khususnya sebagai obat anti kanker.

Dengan munculnya alfa mangostin ini akan memberikan efek yang besar pada dunia kesehatan, dimana sejauh ini penelitian terkait antikanker herbal tidak terhitung banyak dan terapi-terapi yang ada terbilang tidak begitu efektif untuk dilakukan. Disisi lain, Indonesia merupakan penghasil buah manggis terbesar bersandingan dengan Malaysia, Sri Lanka, dan negara tropis lainnya. Dengan melihat kanker payudara menduduki peringkat kedua setelah penyakit kardiovaskular pada wanita di dunia hal ini akan memberikan efek domino mulai dari segi ekonomi di

Indonesia hingga kesehatan di dunia. Alfa mangostin ini banyak terkandung di kulit buah manggis yang mana kebanyakan orang ini merupakan limbah dari buahnya yang begitu lezat.

SIMPULAN

Potensi yang dimiliki kulit buah manggis sangat tinggi dilihat dari banyaknya kandungan dan khasiat yang dimiliki khususnya alfa mangostin derivat xanton yang memiliki kandungan paling banyak. Alfa mangostin menjadi sorotan utama untuk menjadi kandidat kuat sebagai obat antikanker khususnya kanker payudara yang telah dibuktikan oleh beberapa peneliti dengan perkembangan zaman yang ada. Alfa mangostin memiliki potensi dan masih dapat dikembangkan untuk terapi kanker payudara yang termasuk ke dalam obat antimetastasis.

UCAPAN TERIMAKASIH

Penulis mengucapkan terimakasih kepada Allah SWT yang telah memberikan kesempatan untuk membuat *review* artikel ini dan nabi Muhammad SAW serta sahabatnya yang telah membantu penulis untuk meneguhkan hatinya serta pikirannya. Tidak lupa penulis mengucapkan terimakasih kepada kedua orang tua yang selalu mendukung secara langsung maupun tidak langsung. Kepada Prof Muchtaridi M.SI., Ph.D, Apt. yang meluangkan

waktunya untuk memberikan bimbingan kepada penulis dalam penyempurnaan dan dosen mata kuliah metodologi penelitian yang memberikan ilmunya untuk menunjang *review* artikel ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Australian Government, 2018. Treatment Option for Early Breast Cancer. Available from: <https://breast-cancer.canceraustralia.gov.au/treatment/early-breast-cancer>
- Depkes RI. 2012. Penderita Kanker Diperkirakan Menjadi Penyebab Utama Beban Ekonomi Terus Meningkat. Available from: <http://www.depkes.go.id/article/view/1937/penderita-kanker-diperkirakan-menjadi-penyebab-utama-beban-ekonomi-terus-meningkat.html>
- Dirgantara, S., Tanjung, H. R. R., Maury, K. H., dan Meiyanto, E. Cytotoxic Activity and Phytochemical Analysis of *Breynia Cernua* from Papua. *Inonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*. SUPP 1(1); 31-6.
- Farnsworth, R. N dan Bunyapraphatsara N. 1992. *Garcinia mangostana* Linn. In *Thai Medicinal Plants*. Prachachon Co., Ltd.: Bangkok, 160–162.
- Globocan. 2013. Breast Cancer Estimated Incidence, Mortality, and Prevalence Worldwide in 2012. Available from: http://globocan.iarc.fr/Pages/factsheets_cancer.aspx
- Gopalakrishnan G, Banumathi B, Suresh G. Evaluation of the antifungal activity of natural xanthenes from *Garcinia mangostana* and their synthetic Derivatives. *J Nat Prod*. 1997. 60(5):519- 524.
- Handayani, L., Suharmiati, dan Ayuningtyas, A. 2012. *Menaklukan Kanker Serviks dan Kanker Payudara dengan 3 Terapi Alami*. Jakarta: Agromedia Pustaka.
- Ho, C. K., Huang, Y L., dan Chen, C. C. 2002. Garcinone E, a xanthone derivative, has potent cytotoxic effect against hepatocellular carcinoma cell lines. *Planta Med* 68: 975–979.
- Jenie, R. I dan E, Meiyanto. 2007. Kemoterapi ekstrak etanolik daun sambung nyawa (*Gynura procumbens* (Lour.) Merr.) dan Doxorubicin pada sel kanker payudara. *Majalah Farmasi Indonesia*, 18(2), 81-7.
- Kalbemed. 2012. Trastuzumab Jangka Panjang Efek sebagai Terapi Adjuvan dalam ombinasi Kemoterapi. Available from: http://www.kalbemed.com/Portals/6/19_194Berita%20Terkini_Trastuzumab%20Jangka%20Panjang%20Efektif%20sebagai%20Terapi%20Adjuvan.pdf
- Kalbemed. 2013. Trastuzumab Emtansime untuk Kanker Payudara. Available from: http://www.kalbemed.com/Portals/6/19_202Berita%20Terkini-Trastuzumab%20Emtansime%20untuk%20Kanker%20Payudara.pdf
- Khambri, D. 2015. Peran Terapi Hormonal pada Kanker Payudara. *Majalah Kedokteran Andalas*, vol. 38.
- Kritsanawong, S., Innajak, S., Imoto, M., dan Watanapokasin, R. 2016. Antiproliferative and apoptosis induction of α -mangostin in T47D breast cancer cells. *International Journal of Oncology*, 48: 2155-65.

- Kurose, H., Shibata, M. A., Iinuma, M., dan Otsuki, Y. 2012. Alterations in cell cycle and induction of apoptotic cell death in breast cancer cells treated with alphamangostin extracted from mangosteen pericarp. *J Biomed Biotechnol*.
- Lee, Y. B., Ko, K. C., *et al.* 2010. Alphamangostin, a novel dietary xanthone, suppresses TPA-mediated MMP-2 and MMP-9 expressions through the ERK signaling pathway in MCF-7 human breast adenocarcinoma cells. *J Food Sci*, 75:H13–H23.
- Li, P., Tian W., dan Ma, X. 2014. Alpha-mangostin inhibits intracellular fatty acid synthase and induces apoptosis in breast cancer cells. *Molecular Cancer*, 13: 138.
- Mangan, Y. 2003. *Solusi Sehat Mencegah & Mengatasi Kanker*. Bandung: Agromedia Pustaka.
- Matsumoto K, Akao Y, Kobayashi E *et al.* 2003. Induction of apoptosis by xanthenes from mangosteen in human leukemia cell lines. *J Nat Prod* 66: 1124–7.
- Matsumoto K, Akao Y, Yi H *et al.* 2004. Preferential target is mitochondria in alpha-mangostin-induced apoptosis in human leukemia HL60 cells. *Bioorg Med Chem* 12: 5799–806.
- Matsumoto K, Akao Y, Ohguchi K *et al.* 2005. Xanthenes induce cell-cycle arrest and apoptosis in human colon cancer DLD-1 cells. *Bioorg Med Chem* 13: 6064–9.
- Moongkarndi P, Kosem N, Kaslungka S, Luanratana O, Pongpan N, Neungton N. 2004. Antiproliferation, antioxidation and induction of apoptosis by *Garcinia mangostana* (mangosteen) on SKBR3 human breast cancer cell line. *J Ethnopharmacol* 90: 161–6.
- Moongkarndi, P., Kosem, N., Luanratana, O., Jongsomboonkusol, S., dan Pongpan, N. 2004. Antiproliferative activity of Thai medicinal plant extracts on human breast adenocarcinoma cell line. *Fitoterapia* 75: 375–7.
- Nabandith V, Suzui M, Morioka T *et al.* 2004. Inhibitory effects of crude alpha-mangostin, a xanthone derivative, on two different categories of colon preneoplastic lesions induced by 1, 2-dimethylhydrazine in the rat. *Asian Pac J Cancer Prev* 5: 433–438.
- R. S Darmasi Kanker. 2002. *Penatalaksanaan Kanker Payudara Terkini oleh Tim Penanggulangan & Pelayanan Kanker Payudara Terpadu Paripurna R.S. Kanker Darmais*. Jakarta: Yayasan Pustaka Obor.
- Sabiston. 1992. *Buku Ajar Bedah*. Jakarta: EGC.
- Sato A, Fujiwara H, Oku H, Ishiguro K, Ohizumi Y. 2004. Alphamangostin induces Ca²⁺-ATPase-dependent apoptosis via mitochondrial pathway in PC12 cells. *J Pharmacol Sci* 95: 33–40.
- Setiawati, A., Riswanto, D. O. F., Yuliani, H. S., dan Istyastono, P. E. 2014. Anti Cancer Activitu of Mangosteen Pericarp Dry Extract Against MCF-7 Breast Cancer Cell Line Through Esterogen Receptor-a. *Indonesian J. Pharm*, Vol. 25 No. : 119-24.
- Shibata, M. A., Iinuma, M., Morimoto, J., Kurose, H., Akamatsu K, *et al.* 2011. alpha-Mangostin extracted from the pericarp of the mangosteen (*Garcinia mangostana* Linn) reduces tumor growth and lymph node metastasis in an

immunocompetent xenograft model of metastatic mammary cancer carrying a p53 mutation. *BMC Med* 9: 69.

Shibata, M. A., Matoba, Y., Tosa, H., dan Linuma, M. 2013. Effects of Mangosteen Pericarp Extracts Against Mammary Cancer. *Altern Integ Med*, 2: 8.

Suksamrarn S, Komutiban O, Ratananukul P, Chimnoi N, Lartpornmatulee N, Suksamrarn A. 2006. Cytotoxic prenylated xanthenes from the

young fruit of *Garcinia mangostana*. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 54: 301–305.

Williams, P., Ongsakul, M., Proudfoot, J., dan Croft, K., dan Beilin, L. 1995. Mangostin inhibits the oxidative modification of human low density lipoprotein. *Free Radic Res* 23: 175–84.

Xia, Y., Chen, J., Gong, C., Chen, H., dan Sun, J. 2016. *Med Sci Monit*, 22: 1360-7.