

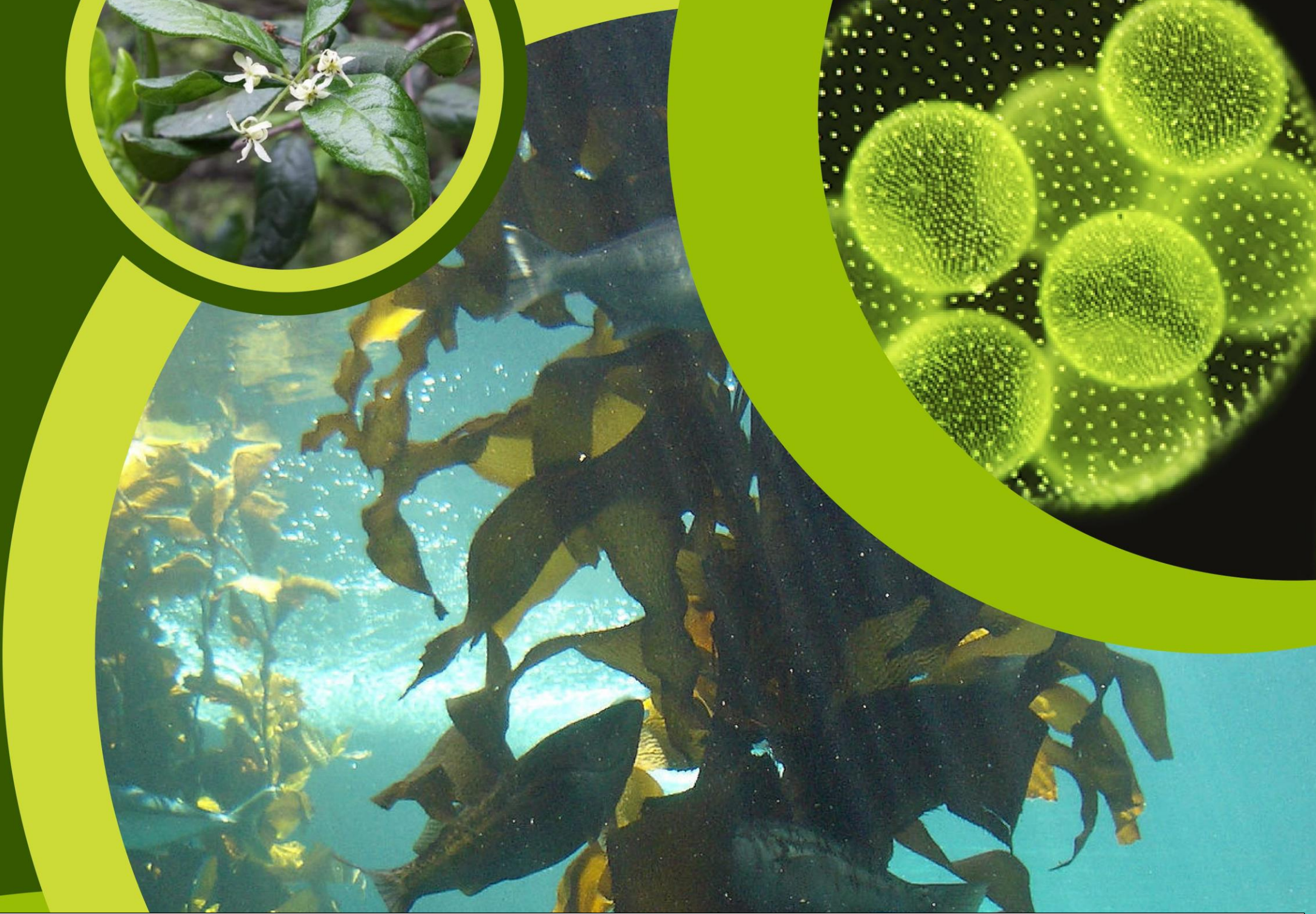
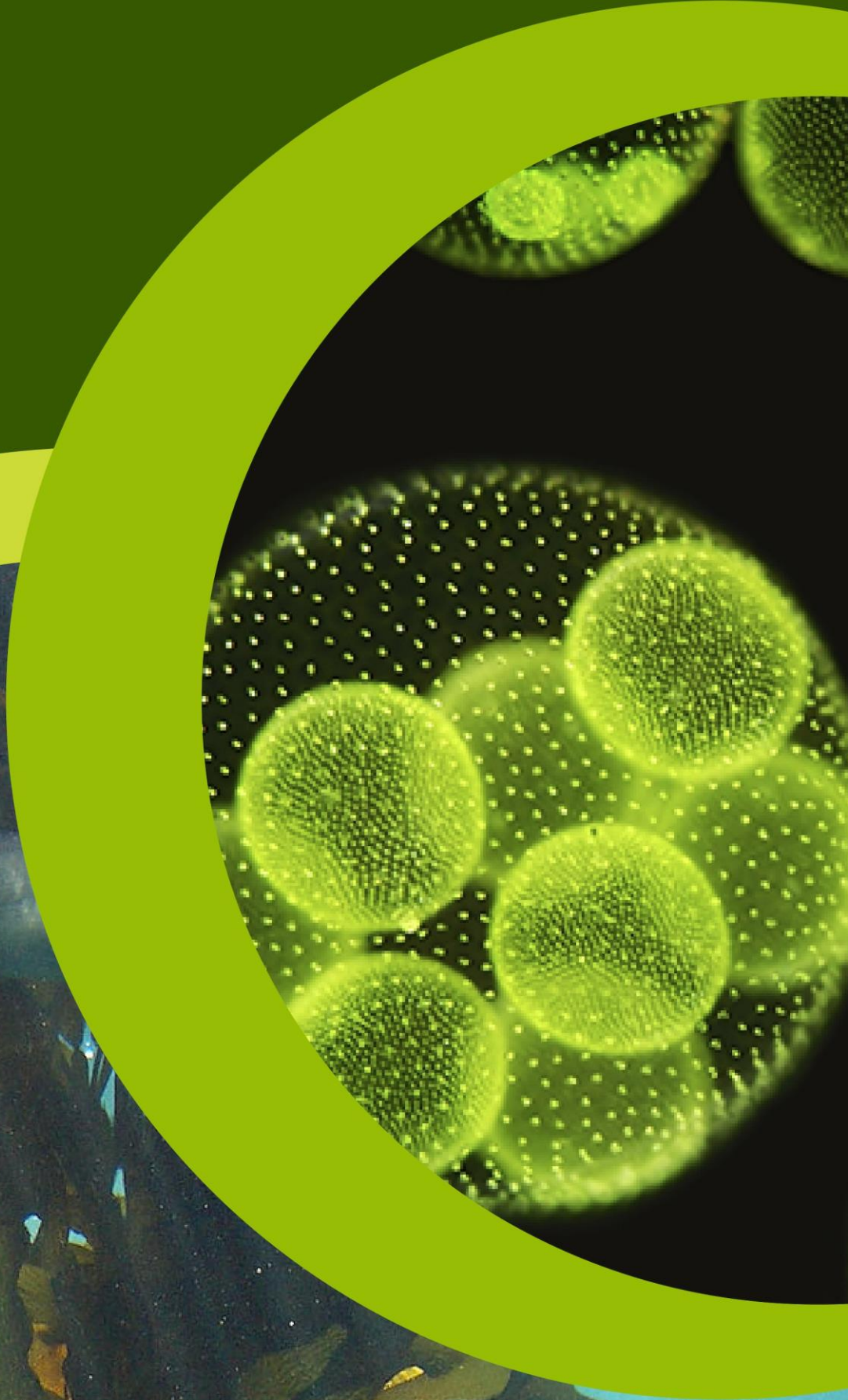
OBAT KANKER DARI BAHAN ALAMI

Penulis:

Mahreni

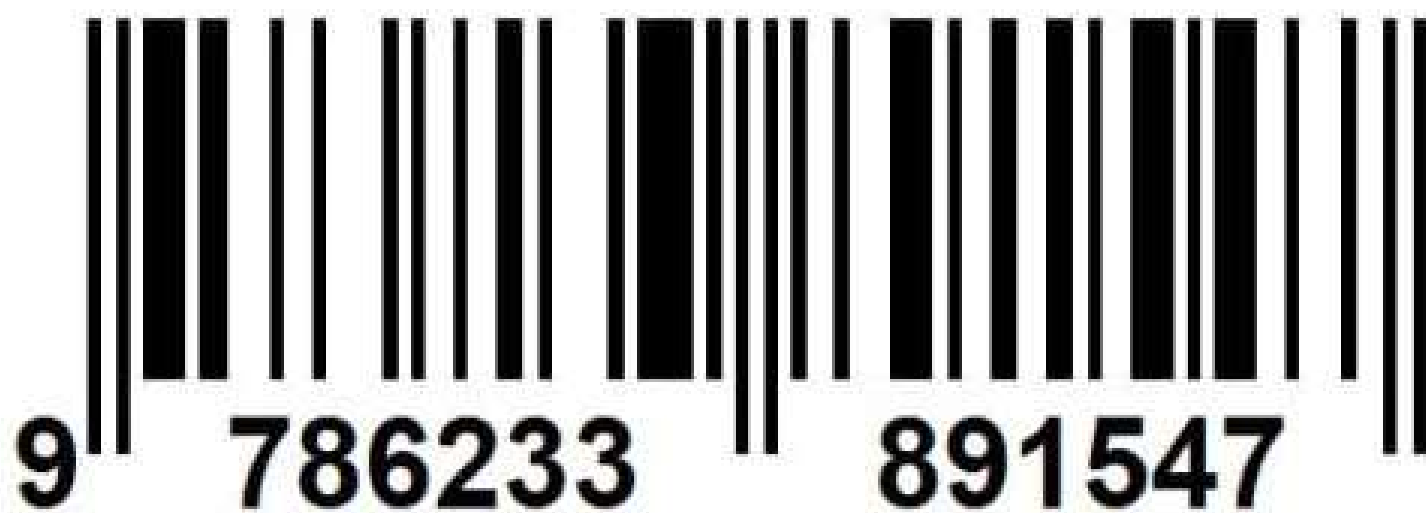
Apriani Soepardi

Istiana Rahatmawati



Penerbit : LPPM UPN "Veteran" Yogyakarta

ISBN 978-623-389-154-7



OBAT KANKER DARI BAHAN ALAMI

DISUSUN OLEH

Mahreni

Apriani soepardi

Istiana rahatmawati

**LEMBAHA PENELITIAN DAN PENGEMBANGAN BAGI MASYARAKAT
(LPPM) UPN “VETERAN” YOGYAKARTA**

**JL. PAJAJARAN 104 RINGROAD UTARA-CONDONG CATUR-SLEMAN-
YOGYAKARTA 55283**

KATA PENGANTAR

Puji Syukur kami panjatkan kepada Allah swt, atas limpahan rachmat serta hidayahNya sehingga kami dapat menyelesaikan buku dengan judul “**OBAT KANKER DARI BAHAN ALAMI**”. Ada beberapa tujuan penulis untuk menerbitkan buku ini. Tujuan yang pertama adalah rasa empati terhadap penderita kanker. Obat obat sintetis yang ada pada saat ini dapat menimbulkan efek samping sehingga penulis tergerak untuk mempelajari obat dari bahan alami yang telah terbukti lebih aman. Tujuan yang kedua adalah rasa syukur kepada karunia Allah yang telah melimpahkan kepada Negara Indonesia tercinta yaitu keragaman hayati nomer dua terbesar di dunia. Keragaman hayati ini memerlukan keterlibatan dari berbagai pihak baik akademisi maupun industri, untuk menjadikan produk produk bernilai ekonomi tinggi khususnya obat kanker. Dalam buku ini ada tiga bab yaitu:

BAB I OBAT KANKER DARI TANAMAN DARAT diantaranya menjelaskan mengenai senyawa bioaktif dalam tumbuhan sebagai anti kanker

BAB II OBAT KANKER DARI ALGA COKLAT diantaranya menjelaskan mengenai khasiat anti oksidan dalam Alga Coklat (Fukoidan) sebagai anti berbagai jenis kanker

BAB III OBAT KANKER DARI MIKROALGA diataranya menjelaskan mengenai teknik ekstraksi bioaktif dalam mikroalga dan khasiatnya sebagai anti kanker

Penulis menyadari tiada gading yang tak retak. Buku ini masih jauh dari sempurna sehingga saran yang membangun sangat diharapkan dari para pembaca untuk menyempurnakan buku ini.

Penulis juga menyadari banyak pihak yang telah membantu untuk menyelesaikan buku ini yang tidak dapat penulis sebutkan satu demi satu. Ucapan terimakasih kepada yang telah memberikan kontribusi untuk menerbitkan buku ini yaitu:

1. LPPM UPN “veteran” Yogyakarta yang telah memberikan dukungan dana Penelitian skim Kluster tahun 2022.
2. Anggota Peneliti dan semua pihak yang telah memberikan kontribusinya sehingga buku ini dapat diterbitkan.

Demikian akhirul kata semoga bermanfaat bagi pembaca.

Yogyakarta, Oktober 2022

Wassalam

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
KATA PENGANTAR.....	ii
DAFTAR ISI.....	iii
DAFTAR TABEL.....	vi
DAFTAR GAMBAR.....	vii
PENDAHULUAN.....	1
BAB I OBAT KANKER DARI TANAMAN DARAT.....	2
1.1 Metodologi untuk Menyelidiki Efek Tanaman Obat pada Garis Sel Kanker.....	2
1.1.1 Penumbuhan garis sel/ <i>cell treatment</i>	2
1.1.2 Analisis protein/gen.....	2
1.2 Aksi Tanaman Obat sebagai Sitotoksisitas pada Kanker.....	2
1.2.1 Proliferasi.....	2
1.2.2 Apoptosis.....	3
1.2.3 Angiogenensis.....	4
1.2.4 Invasi dan Metastasis.....	4
1.2.5 Obat Adjuvan.....	5
1.3 Senyawa Bioaktif dalam Tumbuhan sebagai Anti Kanker.....	7
1.3.1 Alkanoid.....	7
1.3.2 Fenol.....	9
1.3.3 Terpenoid.....	11
1.3.4 Senyawa Lainnya.....	12
1.4 Berbagai Obat dari Tanaman Darat.....	14
1.5 Evaluasi Beberapa Tanaman Obat untuk Pengobatan Kanker di Togo/ Afrika.....	25
1.6 Vaksin Berbasis Tanaman untuk Terapi Kanker.....	26
BAB II OBAT KANKER DARI ALGA COKLAT.....	34
2.1 Fukoidan.....	34
2.1.1 Pengertian dan Sejarah.....	34
2.1.2 Sumber fukoidan.....	35
2.1.3 Struktur.....	36
2.1.4 Ekstraksi fukoidan.....	37

2.2	Metabolisme dan Toksisitas Fukoidan.....	39
2.3	Efek Antikanker Fukoidan	40
2.4	Mekanisme Antikanker Fukoidan.....	42
2.4.1	Fukoidan pada Siklu Sel dan Apoptosis	42
2.4.2	Fukoidan pada Molekul Pensinyalan Pertumbuhan	44
2.4.3	Fukoidan pada Invasi, Metastasis, dan Angiogenesis pada Kanker.....	46
2.5	Aktivitas Imunomodulator	47
2.6	Dosis dan Cara Pemberian	49
2.7	Efek Antikanker dan Antitumor Fukoidan pada Kanker Kandung Kemih ...	50
2.8	Efek Antikanker Fukoidan pada Kanker Payudara.....	54
2.8.1	Fukoidan dari Alga Coklat <i>Sargassum hystrix</i> Terhadap Sel Kanker Payudara MCF-7	57
2.9	Efek Antikanker Fukoidan pada Kanker Pankreas	59
2.10	Efek Antikanker pada Melanoma	64
2.11	Efek Antitumor Fukoidan pada Kanker Usus Besar	68
2.12	Efek Antikanker Fukoidan pada Kanker Paru-Paru	69
2.13	Efek Antikanker Fukoidan pada Kanker Hepatoma	71
2.14	Efek Antikanker Fukoidan pada Leukimia	73
2.15	Potensi Antitumor Fukoidan pada Jenis Kanker Lainnya	75
BAB III OBAT KANKER DARI MIKROALGA.....		79
3.1	Mikroalga	79
3.1	Sumber Mikroalga	80
3.2.1	Alga Air Tawar	80
3.2.2	Mikroalga Laut.....	80
3.3	Senyawa Bioaktif Mikroalga	80
3.3.1	Karotenoid	80
3.3.2	Polisakarida.....	86
3.3.3	Peptida	87
3.3.4	Vitamin	87
3.3.5	Asam Lemak Tak Jenuh Ganda	88
3.4	Ekstraksi Senyawa Bioaktif Mikroalga.....	42
3.4.1	Ekstraksi Pelarut Organik	89
3.4.2	<i>Ultrasonic-Assisted Extraction</i> (UAE).....	90
3.4.3	<i>Microwave-Assisted Extraction</i> (MAE)	91

3.4.4 <i>Supercritical Fluid Extraction</i> (SFE).....	92
3.4.5 <i>Liquid Biphasic Flotation</i> (LBF)	92
3.4.6 Ekstraksi Cairan Ionik	93
3.5 Budidaya Mikroalga.....	93
2.6 Mekanisme Antikanker Mikroalga	95
3.7 Aktivitas Antikanker <i>Cyanobacteria</i>	95
3.8 Kapasitas Antitumor dari Mikroalga Biru Hijau (<i>Cyanophyceae</i>).....	98
3.9 Aktivitas Antikanker dan Antioksidan dari Ekstrak Sembilan Spesies Mikroalga	99
3.10 Skrining Bioaktivitas 32 Spesies Mikroalga untuk Aktivitas Antioksidan, Antiinflamasi, dan Antikanker.....	102
3.11 Aktivitas Antikanker Ekstrak Mikroalga pada Kanker Osteosarcoma (Mg-63)	104
3.12 <i>Nanocarrier</i> Berbasis Diatom dalam Terapi Kanker.....	106
3.13 Rekayasa Genetika Mikroalga.....	108

DAFTAR TABEL

Tabel 1.1. Penelitian penting dan menjanjikan terkait dengan senyawa baru yang diekstraksi dari produk alami yang berpotensi sebagai antikarsinogenik ..	14
Tabel 1.2. Senyawa terpenting yang disetujui hingga saat ini terkait dengan metabolit sekunder tanaman sebagai agen antikanker	20
Tabel 1.3. Vaksin nabati untuk terapi kanker	27
Tabel 2.1. Beberapa rumput laut coklat yang dilaporkan mengandung fukoidan beserta komposisinya.....	35
Tabel 2.2. Hasil ekstraksi dan komposisi fisio-kimia fukoidan.....	39
Tabel 2.3. Aktivitas biologis beberapa fukoidan alga coklat.....	41
Tabel 2.4. Target kanker beberapa fukoidan alga coklat.....	42
Tabel 2.5. Aktivitas imunomodulator in vitro fukoidan.....	48
Tabel 2.6. Aktivitas imunomodulator in vivo fukoidan	49
Tabel 2.7. Aktivitas imunomodulator in vivo fukoidan	51
Tabel 2.8. Pengaruh fukoidan pada sel kanker payudara secara in vitro	55
Tabel 2.9. Hasil dan komposisi kimia fukoidan dari <i>Sargassum hystrix</i>	58
Tabel 2.10. Hasil dan komposisi kimia fukoidan dari <i>Sargassum hystrix</i>	58
Tabel 2.11. Komposisi kimia fraksi fukoidan <i>Turbinaria conoides</i>	61
Tabel 2.12. Aktivitas fukoidan terhadap melanoma	65
Tabel 2.13. Pengaruh fukoidan pada sel kanker usus besar secara in vitro.....	69
Tabel 2.14. Pengaruh fukoidan pada sel kanker paru-paru secara in vitro.....	71
Tabel 2.15. Pengaruh fukoidan pada sel karsinoma hepatoma secara in vitro	72
Tabel 3.1. Spesies mikroalga aktif, sumber, kondisi budidaya, dan waktu panen.....	94
Tabel 3.2. Senyawa antikanker murni dari <i>Lyngbya majuscula</i>	96
Tabel 3.3. Metabolit sekunder (sebagai mg/100 g) dalam filtrat alga (ekstraseluler)	100
Tabel 3.4. Metabolit sekunder (sebagai%) dalam sel mikroalga yang berbeda.....	100
Tabel 3.5. Sifat terapeutik senyawa yang diperoleh dari ekstrak alga KACC 2 dan KACC 23 yang diidentifikasi menggunakan GC-MS.....	105
Tabel 3.6. Vaksin nabati untuk terapi kanker	109

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.1. Diagram skematis mekanisme protein Bcl-2 mengontrol jalur mitokondria.....	4
Gambar 1.2. Diagram skematik yang menggambarkan mekanisme induksi apoptosis oleh ekstrak tumbuhan CACF pada jalur sel melanoma	6
Gambar 1.3. Diagram skema jalur VEGF menunjukkan peristiwa jalur yang mengarah pada proliferasi sel, migrasi sel dan permeabilitas vaskular/peningkatan kelangsungan hidup sel. Hal ini juga menunjukkan dua kemungkinan target tanaman obat	7
Gambar 1.4. Berbagai senyawa Alkanoid yang ditemukan pada tumbuhan	7
Gambar 1.5. Berbagai senyawa Fenolik yang ditemukan pada tumbuhan.....	9
Gambar 1.6. Berbagai senyawa Terpenoid yang ditemukan pada tumbuhan.....	12
Gambar 1.7. Mekanisme vaksin berbasis tanaman untuk antikanker	32
Gambar 2.1. Sumber Fukoidan.	36
Gambar 2.2. Tipe I dan tipe II dari rantai tulang punggung rantai tulang punggung homofukosa	36
Gambar 2.3. Ilustrasi transformasi khas dan penyerapan fukoidan dalam tubuh setelah pemberian oral	40
Gambar 2.4. Skema representasi dari penghentian siklus sel dan mekanisme apoptosis fukoidan.....	44
Gambar 2.5. Skema representasi fukoidan pada beberapa molekul sinyal pertumbuhan	46
Gambar 2.6. Spektrum inframerah <i>Sargassum hystrix</i>	58
Gambar 2.7. Profil elusi ekstrak fukoidan dari <i>Turbinaria conoides</i>	61
Gambar 3.1. Karotenoid umum yang diekstraksi dari mikroalga dan manfaat kesehatannya.....	81
Gambar 3.2. Struktur kimia β -Karoten.....	81
Gambar 3.3. Struktur kimia astaxanthin.....	82
Gambar 3.4. Struktur kimia lutein.....	84
Gambar 3.5. Struktur kimia violaxanthin	85
Gambar 3.6. Struktur kimia monomer <i>chrysolaminaran</i>	86
Gambar 3.7. Struktur kimia asam eikosapentaenoat	88

Gambar 3.8. Metode ekstraksi senyawa bioaktif mikroalga yang efektif dan paling umum.....	89
Gambar 3.9. Mekanisme seluler yang mungkin untuk aktivitas anti-kanker mikroalga, dan kemungkinan peran molekul yang berpartisipasi	95

PENDAHULUAN

Kanker merupakan salah satu penyebab kematian terbesar di dunia. Pada tahun 2012, lebih dari 14 juta pasien didiagnosis menderita kanker, yang mengakibatkan lebih dari 8 juta kematian. Seiring dengan pertumbuhan penduduk yang tinggi, kasus kanker meningkat secara bertahap dengan proyeksi peningkatan sebesar 75% pada tahun 2030. Oleh karena itu, penemuan obat antikanker baru menjadi sangat penting. Oleh karena itu, sangat penting untuk mengidentifikasi strategi baru untuk terapi kanker untuk meminimalkan penderitaan pasien dan mengurangi biaya dengan perawatan mahal saat ini. Ada banyak obat yang tersedia untuk mengobati berbagai jenis kanker, namun, tidak ada obat yang benar-benar efektif dan aman.

Produk alami dan turunannya, seperti tumbuhan, organisme laut, dan mikroorganisme telah menunjukkan potensi yang sangat besar untuk pengembangan kemoterapi, menampilkan keragaman struktural yang luas dan karakteristik farmakologis dan molekuler yang mendukung pengembangan tersebut. Faktanya, 52% dari total molekul yang disetujui dari 1981 hingga 2014, adalah produk alami atau berasal dari produk alami. Pada periode yang sama, dari 131 molekul antikanker yang dilepaskan, 85 (49%) berasal dari produk alami dan turunannya. Pada buku ini, akan disajikan mengenai temuan yang paling penting dan menjanjikan terkait senyawa baru yang diekstraksi dari produk alami dengan potensi antikarsinogenik.

BAB I

OBAT KANKER DARI TANAMAN DARAT

Penelitian tanaman dan mikrobiologi khususnya pengembangan beberapa senyawa sebagai pengobatan kanker telah membawa kemajuan besar pada beberapa abad yang lalu [1]. Sebagian besar obat kanker yang berasal dari tanaman, diambil dari kulit pohon daun atau akar untuk kemudian di ekstrak [2]. Ekstrak tanaman ini mengandung berbagai fenol, flavonoid, dan metabolit sekunder, memiliki toksisitas yang lebih rendah pada manusia, sehingga dapat dikatakan jauh lebih aman untuk digunakan sebagai obat kanker dibandingkan senyawa sintesis. Berbagai senyawa tanaman seperti taksol, alkanoid indol, berberin, kurkumin, plumbagin, dan lain lain telah dilaporkan menunjukkan efek anti kanker [3].

1.1. Metodologi untuk Menyelidiki Efek Tanaman Obat pada Garis Sel Kanker

Pada studi kanker, tanaman obat disaring melalui garis sel pada setiap jenis kanker tertentu. Mekanisme ini dicapai dalam empat tahap penelitian yang berbeda, yaitu kultur sel; *cell treatment*, analisis protein/ gen [2].

1.1.1. Penumbuhan Garis Sel/*Cell Treatment*

Sel-sel ini ditumbuhkan, biasanya hingga sebanyak 70-80% untuk kemudian dilewatkan dan ditumbuhkan dalam media pertumbuhan tertentu. Setelah 24 jam, sel tersebut diberi perlakuan dengan ekstrak tumbuhan yang diencerkan. Uji proliferasi dilakukan untuk menentukan apakah ekstrak tumbuhan tertentu memiliki efek pada kanker tertentu. Hasil uji tersebut memberikan nilai IC50. Nilai ini menentukan konsentrasi yang cocok untuk mrngobati sel kanker [2].

1.1.2. Analisis Protein/Gen

Analisis gen dan protein dilakukan dengan ekstraksi protein dan RNA pada saat sel diberi perlakuan dengan ekstrak tanaman obat. RNA ditranskripsikan secara terbalik untuk mendapatkan cDNA, untuk memungkinkan analisis transkripsi fen menggunakan qPCR konvensional. Selain transkripsi gen, teknik PCR konvensional diperlukan untuk menunjukkan perubahan pada situs sambungan gen [2].

1.2. Aksi Tanaman Obat sebagai Sitotoksitas pada Kanker

1.2.1. Proliferasi

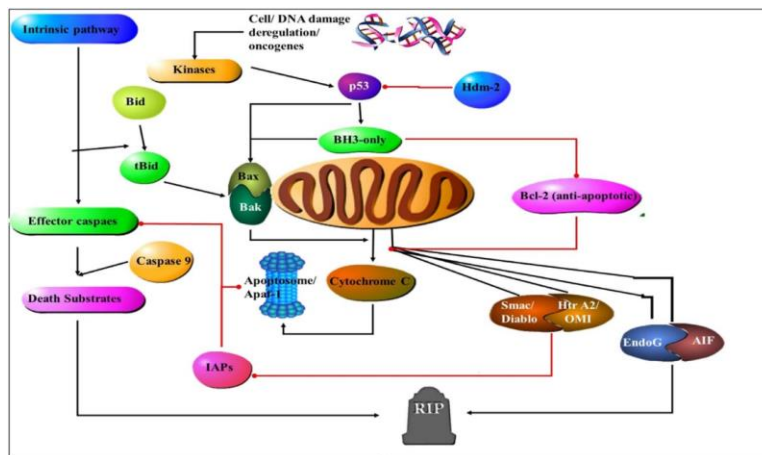
Terdapat beberapa mekanisme yang secara ketat mengatur siklus sel yang mempertahankan homeostasis jaringan. Kegagalan dalam mekanisme regulasi dapat menyebabkan proliferasi sel yang tidak terkendali yang mengarah pada perkembangan tumor. Akumulasi tumor ganas atau proliferasi tidak terkendali untuk menyerang jaringan lain di sekitarnya dan bermetastatis ke organ lain inilah yang dikenal sebagai kanker. Berbagai faktor yang terlibat dalam perkembangan kanker seperti usia, karsinogen, perubahan genetik, dan lingkungan ini dapat menyebabkan mutase genetik yang dapat menghambat induksi apoptosis dan perubahan mekanisme regulasi lainnya [2].

1.2.2. Apoptosis

Apoptosis atau kematian sel terprogram merupakan proses yang digunakan untuk menghilangkan sel yang tidak diinginkan seperti sel tua atau sel terluka. Apoptosis dimulai oleh reseptor kematian, yang menggunakan *caspases* 8 dan 9 atau jalur mitokondria. Induksi apoptosis pada sel tumor merupakan target yang menarik untuk pengembangan pengobatan kanker untuk pencegahan kanker. Mitokondria diketahui berperan dalam jalur apoptosis intrinsik yaitu pada area respons apoptosis dan rangsangan non-reseptor seperti racun, hipoksia, infeksi virus, dan kekurangan hormon dan faktor pertumbuhan tertentu. Rangsangan tersebut menyebabkan penurunan potensial membran mitokondria yang merupakan indikasi proses ireversibel dari apoptosis ini karena peningkatan permeabilitas membran mitokondria yang diikuti dengan pelepasan faktor apoptosis, termasuk sitokrom c. Jalur pensinyalan intrinsik telah dilaporkan sebagai jalur utama yang memicu apoptosis yang merupakan proses aktif sel normal untuk mengimbangi proliferasi sel dan apoptosis bertindak sebagai perlindungan untuk menghilangkan sel yang berubah dan berbahaya yang dapat menyebabkan kanker. Menanggapi kondisi seluler yang berubah atau disregulasi seluler yang akan dihasilkan dari ekspresi onkogen, sel memulai jalur pro-apoptosis intrinsik. Dalam hal ini jalur mitokondria sangat aktif karena mereka melepaskan kofaktor pro-apoptosis mitokondria ke dalam sitoplasma [2].

Langkah-langkah yang mengarah pada apoptosis pada sel Melanoma dan bagaimana protein Bcl-2 mengontrol jalur mitokondria di uraikan pada Gambar 1.1. Protein supresor tumor p53 disimpan pada tingkat rendah dalam sel normal karena

waktu paruhnya yang pendek dan degradasi oleh jalur proteasome. Pada Mitokondria, sebagai respons terhadap kerusakan DNA atau aktivasi onkogen, p53 distabilkan dengan langkah-langkah modifikasi seperti fosforilasi oleh *Ataxia Telangiectasia Mutated* (ATM) dan rad3-related (ATR) atau pos pemeriksaan kinase. Melalui berbagai langkah p53 mendorong ekspresi berbagai protein, yang menghasilkan penghentian pembelahan sel. Faktor transkripsi p53 juga memicu transkripsi faktor pro-apoptosis khususnya protein Bcl-2 pro-apoptosis seperti Bax, Noxa, Puma, Bik/Nbk dan Bid. Selanjutnya untuk memicu apoptosis mitokondria, p53 juga dapat berinteraksi langsung dengan anggota famili Bcl-2. Fungsi anggota famili Bcl-2 adalah menghambat apoptosis pada sel kanker. Penapisan tanaman obat diperlukan untuk mengidentifikasi senyawa yang dapat menurunkan ekspresi Bcl2 dan meningkatkan ekspresi Bax/Bak, yang pada gilirannya akan menginduksi kematian sel [2].



Sumber: Mbele, M. dkk., 2017.

Gambar 1.1. Diagram skematis mekanisme protein Bcl-2 mengontrol jalur mitokondria.

1.2.3. Angiogenesis

Angiogenesis adalah pembentukan pembuluh darah baru dalam tubuh, dan ini merupakan bagian dari proses normal dalam kehidupan. Angiogenesis juga memainkan peran penting dalam penyakit lain termasuk kanker. Tumor membutuhkan pembentukan pembuluh darah baru untuk memasok nutrisi dan oksigen. Hal ini dicapai dengan mengirimkan sinyal untuk merangsang pertumbuhan pembuluh darah baru yang akan mengirim darah ke tumor ini. Sehingga target dalam penelitian anti kanker

adalah penghambatan apoptosis. Penghambatan jalur angiogenesis adalah cara tidak langsung untuk menargetkan proliferasi sel dan metastasis tumor [2].

1.2.4. Invasi dan Metastasis

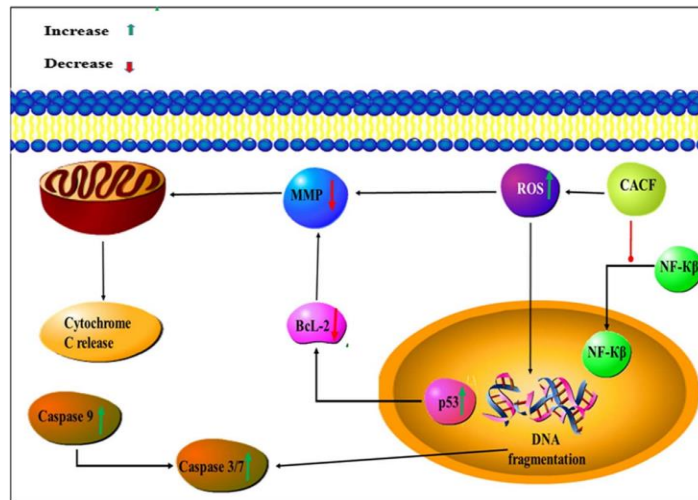
Metastasis kanker adalah akumulasi sel kanker ke jaringan dan organ yang jauh dari tempat tumor berasal. Proses ini berkontribusi pada kanker sebagai penyakit multipleks. Perubahan sel ke sel dan sel ke adhesi matriks adalah cara vital metastasis. Metastasis memiliki tiga proses utama: invasi, intravasasi dan ekstrasvasasi. Disosiasi tumor ganas dari massa tumor primer dan perubahan sel menjadi matriks memungkinkan sel untuk menyerang stroma sekitarnya dan proses itu disebut invasi. Prosesnya melibatkan sekresi bahan kimia yang mendegradasi membran basal dan matriks ekstraseluler. Pergerakan pembuluh darah di dalam area tumor menyediakan cara untuk pelepasan sel ke sistem peredaran darah dan bermetastasis ke situs lain dan proses ini dikenal sebagai intravasasi. Intravasasi diikuti oleh interaksi antara sel tumor dan stroma dalam perkembangan angiogenesis. Kemudian perkembangan adhesi pada sel endotel pasir menembus endotel dan terjadi membran basal dan proses ini disebut ekstrasvasasi. Tumor baru yang menetap kemudian dapat berkembang biak di lokasi sekunder [2].

1.2.5. Obat Adjuvan

Ada banyak tanaman yang diketahui menginduksi apoptosis, karena menunjukkan sitotoksitas agen antitumor. Tindakan untuk menginduksi atau membangun kembali jalur apoptosis yang telah dihambat dalam sel kanker. Beberapa produk alami tanaman telah dilaporkan menginduksi apoptosis pada sel neoplastik tetapi tidak pada sel normal. Berbagai macam zat alami dilaporkan memiliki kemampuan untuk menginduksi apoptosis pada sel tumor yang berbeda. Sehingga skrining penginduksi apoptosis sangat penting, baik dalam bentuk ekstrak kasar atau sebagai komponen yang dimurnikan dari ekstrak tersebut [2].

Induksi apoptosis pada sel tumor dianggap berguna dalam manajemen, terapi, dan pencegahan kanker. Gambar. 1.2 merangkum langkah-langkah dasar induksi. *Reactive oxygen species* (ROS) digambarkan sebagai molekul reaktif kimia, yang mengandung oksigen, seperti peroksida, superoksida, radikal hidroksil, dan oksigen singlet. Dalam metabolisme normal, ROS dibentuk sebagai produk alami oksigen dan memainkan

peran penting dalam pensinyalan sel dan homeostasis. Oksidasi DNA terkait ROS dapat menghasilkan berbagai jenis kerusakan DNA karena berpotensi menyebabkan mutasi. Meskipun ROS berfungsi untuk memediasi induksi proliferasi sel pada sel kanker, tanaman obat dan turunannya selain dapat menghambat ROS juga dapat menghambat proliferasi sel [2].

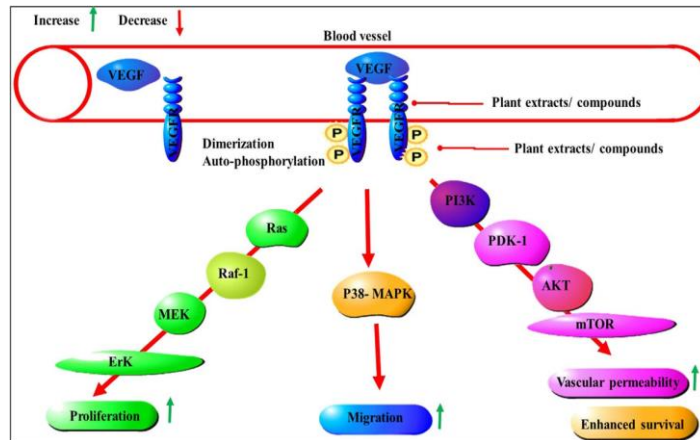


Sumber: Mbele, M. dkk., 2017.

Gambar 1.2. Diagram skematik yang menggambarkan mekanisme induksi apoptosis oleh ekstrak tumbuhan CACF pada jalur sel melanoma.

Mutasi kanker dengan tingkat angiogenesis yang tinggi dapat menyebabkan faktor patogen. Berbagai tanaman telah dilaporkan memiliki efek anti-angiogenesis. Banyak penelitian yang menargetkan faktor angiogenik seperti faktor pertumbuhan endotel vaskular (VEGF), faktor pertumbuhan yang diturunkan dari trombosit (PDGF), faktor pertumbuhan fibroblas (FGF), angiopoietin, faktor pertumbuhan transformasi beta-1 (TGF- β 1), faktor pertumbuhan transformasi alpha (TGF- α), dan faktor pertumbuhan epidermal (EGF). Faktor VEGF adalah protein yang bertindak langsung untuk memulai angiogenesis. VEGF memunculkan respons angiogenik yang nyata dalam berbagai model in vivo. Tanaman obat juga menargetkan VEGF dan reseptornya untuk menghambat angiogenesis karena VEGF dilaporkan sebagai kunci dalam regulasi angiogenesis. Gambar 1.3 menunjukkan jalur angiogenesis yang dapat menyebabkan penyakit kanker dan juga menunjukkan lokasi jalur di mana ekstrak tumbuhan dapat digunakan sebagai target tertentu. Dalam jalur ini ekstrak tumbuhan dapat menghambat situs pengikatan ligan VEGF atau menghambat fosforilasi sebagai

respons terhadap pengikatan ligan VEGF sehingga dengan melakukan hal tersebut, proliferasi sel, migrasi sel, dan permeabilitas vaskular/peningkatan kelangsungan hidup sel akan terhambat dan apoptosis akan disukai [2].



Sumber: Mbele, M. dkk., 2017.

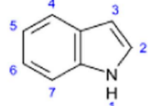
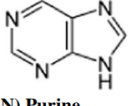
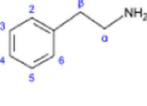
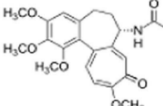
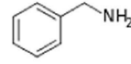
Gambar 1.3. Diagram skema jalur VEGF menunjukkan peristiwa jalur yang mengarah pada proliferasi sel, migrasi sel dan permeabilitas vaskular/peningkatan kelangsungan hidup sel. Hal ini juga menunjukkan dua kemungkinan target tanaman obat.

1.3. Senyawa Bioaktif dalam Tumbuhan sebagai Anti Kanker

Terdapat berbagai senyawa bioaktif yang ditemukan dalam tanaman obat yang dilaporkan memiliki beberapa aktivitas dalam jalur sel kanker [2].

1.3.1. Alkanoid

Alkanoid merupakan kelompok metabolit sekunder yang merupakan senyawa organik yang mengandung nitrogen kecuali asam amino, peptida, purin dan turunnya, gula amino, dan antibiotik. Mereka dapat diklasifikasikan sebagai alkanoid sejati dengan atm nitrogen heterosiklik atau alkanoid semu. Berbagai tipe struktural alkanoid ditunjukkan pada Gambar 1.4. Senyawa ini diidentifikasi berguna dalam pengobatan kanker karena telah terbukti dapat memblokir pembentukan mikrotubulus dan spindle kariokinetik yang mengakibatkan penghambatan mitosis pada metafase, kematian sel, dan penghambatan angiogenesis [2].

 <p>M) Indole Eserine from the Calabar bean</p>	 <p>N) Purine</p>	 <p>O) β-Phenylethylamine Mescaline in the peyote cactus (<i>Lophophora williamsii</i>)</p>	 <p>P) Colchicine Colchicine</p>
 <p>Q) Benzylamine Capsaicin from chilli peppers</p>	<p>R) Abornin</p>	<p>S) Pancratiastatin</p>	<p>T) Narciclasine</p>

Sumber: Mbele, M. dkk., 2017.

Gambar 1.4. Berbagai senyawa Alkanoid yang ditemukan pada tumbuhan.

Berberine adalah alkaloid yang telah dilaporkan memiliki efek antitumor, hipolipidemik, hipoglikemik, dan induksi autophagy oleh penghambatan mTOR dan Akt. Berberin dapat mempengaruhi protein cyclin D1 dan E1 sehingga dapat menginduksi penghentian siklus sel pada sel kanker paru pada fase G1 [3].

Camptothecin (CPT) adalah alkaloid pentasiklik yang memiliki efektifitas tinggi serta toksisitas rendah untuk mengobati kanker, terdiri dari penggunaan mekanisme independen Top1 atau topoisomerase I untuk pengiriman aktivitas antitumor bersama dengan pembunuhan sel kanker. Berdasarkan hasil penelitian, terbukti bahwa pengurangan ekspresi Top1 serta aktivitas katalitik Top1 dalam sel kanker terkait dengan peningkatan resistensi terhadap CPT [3].

Irinotecan adalah salah satu penghambat Top1 yang paling terkenal. Ini mengalami modifikasi struktural berdasarkan pH fisiologis lingkungan seluler. Kompleks DNA terpotong irinotecan-topoisomerase I telah diketahui menonaktifkan perpindahan untai yang terpotong serta menyebabkan pencegahan pelepasan topoisomerase. Ekspresi topoisomerase I mungkin sekitar 14 – 16 kali lebih tinggi dalam kasus sel kanker dibandingkan dengan sel normal di sekitar tumor. Irinocetan dapat digunakan dalam terapi kombinasi untuk mengobati kanker kolorektal metastatic [3].

Piperine adalah suatu alkaloid yang bertanggung jawab atas kepedasan dalam cabai dan lada hitam. Selain itu piperine dapat menurunkan regulasi *cyclin* D1 dan mengaktifkan CDK inhibitor-1 (atau p21/WAF1) yang menyebabkan penghentian fase G1 dari siklus sel pada sel melanoma manusia dan murine. Piperine menurunkan regulasi *cyclin* D1 dan D2 bersama dengan CDK4 dan CDK6 sehingga menyebabkan

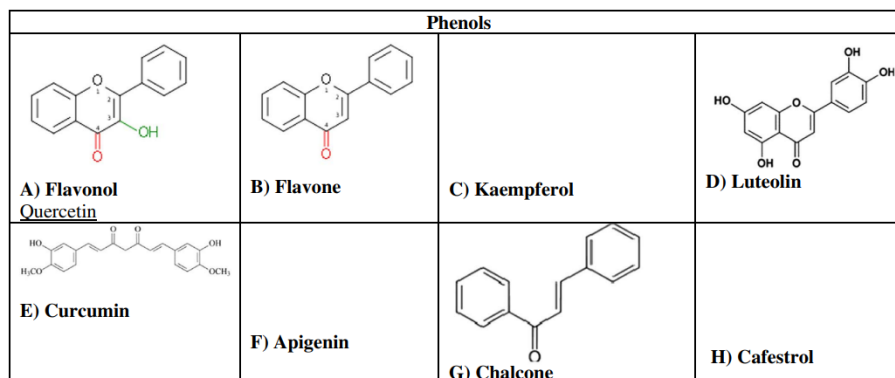
penangkapan G1 dalam sel kanker usus besar. Telah dipelajari untuk studi kombinasi juga dan diimplementasikan dalam kombinasi dengan *Paclitaxel* yang menunjukkan aktivitas antikanker sinergis pada lini sel MCF-7 [3].

Alkaloid indol berasal dari tanaman *Catharanthus roseus* yang menunjukkan aktivitas farmakologis yang kuat. Senyawa semi sintetik Alkanoid Indol yang dikenal sebagai Alkanoid Vinca diketahui menekan pertumbuhan sel karena mengubah dinamika mikrotubular yang mengarah ke apoptosis. Seorang peneliti membuktikan bahwa prekursor langsung *Vinblastine*, *Anhydro-vinblastine*, menunjukkan efek sitotoksik in vitro yang luar biasa terhadap kanker paru-paru non-sel kecil C4 serta karsinoma serviks, sel leukemia, dan sel karsinoma A431. Juga, alkaloid indol (monoterpenik) yaitu *Cataroseumine* terbukti menunjukkan aktivitas sitotoksik terhadap garis sel HL-60 [3].

Taxol yang dikenal sebagai *Paclitaxel* (PTX) adalah metabolit yang termasuk dalam keluarga isoprenoid. Mekanisme utamanya sebagai obat antitumor melibatkan promosi kematian sel melalui pengikatan dengan tubulin dan penghambatan peran mikrotubulus [3].

1.3.2. Fenol

Senyawa polifenol disintesis dari fenilalanina atau tirosin yang memiliki setidaknya satu cincin aromatik yang tersubstitusi dengan gugus hidroksil, seperti yang ditunjukkan pada Gambar 1.5. Polifenol adalah antioksidan kuat. Banyak senyawa fenolik yang diisolasi dari tanaman menunjukkan efek sitotoksik terhadap tumor [2].



Sumber: Mbele, M. dkk., 2017.

Gambar 1.5. Berbagai senyawa Fenolik yang ditemukan pada tumbuhan.

Flavonoid adalah kelas besar metabolit sekunder yang diproduksi oleh tanaman untuk perlindungan terhadap stres fotosintesis, ROS, dan luka. Banyak flavonoid dan turunannya menunjukkan aktivitas antikanker. Isoflavon secara struktural mirip tetapi tidak berasal dari steroid (kolesterol). Yang termasuk dalam flavonoid diantaranya quercetin, luteolin, apigenin, kaempferol, dan Genistein. Mereka mengerahkan efek pro-apoptosis dengan memblokir aktivitas proteasome dan menghambat angiogenesis. Quercetin menghambat angiogenesis dengan memblokir reseptor EGF dan mengganggu jalur pensinyalan NF- κ B dan HER-2. Flavon Terpenilasi yang mengandung residu hidrofobik umumnya memiliki kemampuan untuk menghambat NF- κ B. Sebagai senyawa anti-angiogenik dalam pengobatan kanker, Flavonoid dan Chalcones mengatur ekspresi VEGF, MMPs, dan EGFR serta menghambat jalur pensinyalan NF- κ B, PI3-K/Akt, dan ERK1/2 [2].

Kurkumin adalah senyawa kuning fenolik yang ditemukan di banyak spesies tanaman dan merupakan dasar dari banyak rempah-rempah dan wewangian seperti kunyit. Senyawa ini menghambat pembentukan tumor dengan mengganggu pertumbuhan, proliferasi, angiogenesis dan metastasis. Namun, tidak beracun bagi manusia pada dosis yang relatif besar. Jahe *Zingiber officinale* juga kaya akan senyawa fenol yang menunjukkan aktivitas sitotoksik melawan sel kanker. Aktivitas ini meningkat ketika ekstrak ini dikombinasikan dengan ekstrak *Curcuma longa* (spesies yang mengandung kurkumin) [2]. Penelitian lain membuktikan bahwa kurkuminoid utama yang berasal dari *Curcuma longa* dan *Piperine* dapat menghambat produksi mammosfer, penerusan sekuensial, ALDH+ atau aldehida dehidrogenase sel induk payudara dalam sel payudara biasa dan ganas. Metformin adalah suatu alkaloid adalah dilaporkan meningkatkan pengurangan viabilitas sel, proliferasi, klonogenisitas, dan perkembangan siklus sel dalam sel JAK2V617F. Berdasarkan hasil penelitian terdahulu, pemberian metformin dapat menghasilkan antiproliferasi dan anti-metastasis [3].

Chalcones (1,3-diphenyl-2-propen-1-one) adalah Flavonoid alami yang telah dilaporkan menargetkan beberapa jalur yang bertanggung jawab untuk kanker seperti siklus sel, MDM2/p53, proteasome, tubulin, reseptor kematian, NF- κ B, STAT3, NRF2, AP-1, reseptor estrogen (ER), reseptor androgen, P-gp, β -catenin/Wnt, PPAR-g,

VEGF, EGFR dan lain-lain. Ekstrak etanolik dari *Pinus densiflora* atau jarum pinus mampu menghasilkan efek anti-oksidan, anti-tumor dan anti-mutagenik yang signifikan baik secara in vitro maupun in vivo. Studi lain melaporkan bahwa ekstrak metanol *Pinus sylvestris* atau *scots pine* dan minyak atsirinya menunjukkan selektivitas yang lebih baik terhadap sel kanker payudara ER negatif [3].

Myricetin merupakan agen anti-karsinogen potensial terhadap kanker ovarium, kulit, usus besar, hati dan payudara. Sebuah penelitian melaporkan bahwa *Myricetin* mampu menghambat proliferasi sel kanker kandung kemih T24 dengan menginduksi penghentian siklus sel pada fase G2/M dengan menurunkan regulasi *cyclin* B1 dan *cyclin-dependent* kinase cdc2. Studi lain melaporkan bahwa myricetin menunjukkan aktivitas anti-proliferasi terhadap sel kanker hati manusia (HepG2) [3].

Silymarin merupakan flavonoid polifenol yang berasal dari *Silybum marianum* yang dapat menekan ekspresi CDK dengan mengatur penghambatnya (p21 dan p27), sehingga menghambat pensinyalan EGFR. Dalam dosis rendah, menghambat ERK1/2 menyebabkan penghentian pertumbuhan, sedangkan dalam dosis tinggi, apoptosis diinduksi melalui MAPK atau JNK jalur (mitogen diaktifkan protein kinase atau c-Jun N-terminal kinase masing-masing). Studi menunjukkan aktivitas *Silymarin* pada lini sel tumor prostat manusia tingkat lanjut DU145 di mana ia menghambat fosforilasi tirosin EGFR aktif maupun transformasi (atau yang dimediasi TGF- α) [3].

1.3.3. Terpenoid

Terpenoid berasal dari unit isoprena lima karbon dan termasuk monoterpen, seskuiterpen, diterpen, sesterterpen, triterpen, dan tetraterpen. *Xanthorrhizol* merupakan terpeoid seskuiterpenoid kompleks yang berasal dari rimpang *Curcuma xanthorrhizza*. Studi in vivo telah menunjukkan bahwa *Xanthorrhizol* menghambat pembentukan dan perkembangan tumor.

Ekstrak etanol dari *Orthosiphon labiatus* aktif melawan sel kanker payudara (MCF-7) manusia. Senyawa aktif yang berupa asam karnosat diterpene, dan dua diterpenoid labdane, serta senyawa serupa berupa abietane diterpenoid carnosol, rosmadial, dan carnosic acid yang diekstraksi dari tanaman obat juga sitotoksik terhadap garis sel kanker manusia (MCF-7). Carnosic Acid dan *Carnosol* adalah senyawa fenolik yang dapat ditemukan di tanaman *Rosmarinus officinalis*. Senyawa tersebut

menunjukkan sifat antioksidan, anti-inflamasi, dan sitotoksik Asam karnosat memiliki aktivitas antioksidan, antibakteri, dan anti-obesitas yang lebih kuat. Ini juga menghambat agregasi trombosit dan bersifat antiangiogenik [3].

Terpenoid lain (Gambar 1.6) meningkatkan aktivitas anti kanker dari obat yang ada. Alfa-hederin, triterpenoid saponin dapat meningkatkan sitotoksitas agen kemoterapi lainnya dan menyebabkan peningkatan kadar spesies oksigen reaktif yang mengarah pada peningkatan apoptosis. Temuan lain yang menjanjikan adalah bahwa beberapa terpenoid seperti galanal A dan B yang diisolasi dari rempah-rempah Kamerun, *Aframomum arundinaceum* secara