

Mini Review: Ekstrak Sirsak (*Annona muricata* Linn.) untuk Terapi Kanker

Mini Review: Soursop (*Annona muricata* Linn.) Extract for Cancer Therapy

Dyah Ayu Widyastuti^{1)*} dan Fafa Nurdyansyah¹⁾

¹⁾ Program Studi Pendidikan Biologi Universitas PGRI Semarang

*Korespondensi penulis: dyah.ayu@upgris.ac.id

ABSTRACT

Cancer is one of the killer diseases in the world. The number of cancer patients is grow rapidly as world populations grow. That fact trigger medical world to develop a more effective with lower side effect therapy for cancer. One of the therapy which developed is natural therapy with plant extracts, such as soursop (*A. muricata* Linn.) extract. Soursop has chemical matter called acetogenin which able to induce apoptosis by inhibit ATP production in cellular respiration. Acetogenin also inhibit Bcl-2 protein activity so cancer cell proliferation is also inhibited. Those leads to inhibition of uncontrolled cell proliferation in cancer patients. Soursop (*A. muricata* Linn.) extract for cancer therapy has to be developed to determine the optimal doses, longterm safety, and possible side effect that may inflicted so this therapy would be safe for cancer patients.

Keywords: acetogenin, *Annona muricata* Linn., cancer therapy

ABSTRAK

Kanker merupakan salah satu penyakit mematikan di seluruh dunia. Jumlah kasus penderita kanker semakin meningkat sejalan dengan meningkatnya jumlah penduduk dunia. Fakta tersebut mendorong dunia medis untuk mengembangkan terapi kanker yang lebih efektif dan minim efek samping. Salah satunya adalah dengan pengembangan terapi kanker menggunakan ekstrak tumbuhan alam seperti sirsak (*A. muricata* Linn.). Tumbuhan ini mengandung senyawa kimia acetogenin yang memiliki kemampuan dalam menginduksi apoptosis melalui penghambatan produksi ATP saat respirasi seluler. Acetogenin juga menghambat kerja protein Bcl-2 sehingga proliferasi sel kanker terhambat dan pembelahan sel yang tidak terkendali pada penderita kanker dapat dicegah. Potensi ekstrak sirsak (*A. muricata* Linn.) untuk terapi kanker perlu dikembangkan untuk mengetahui dosis optimal, keamanan jangka panjang, dan efek samping yang mungkin ditimbulkan sehingga terapi ini menjadi aman bagi penderita kanker.

Kata kunci: acetogenin, *Annona muricata* Linn., terapi kanker

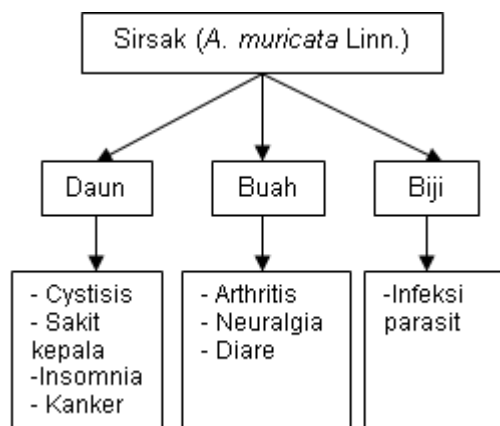
PENDAHULUAN

Kasus penyakit kanker diperkirakan meningkat sejalan dengan peningkatan jumlah penduduk dunia, usia, serta gaya hidup yang semakin tidak sehat (Torre *et al.*, 2015). Beberapa jenis kanker belum diketahui penyebabnya, namun secara umum dapat dikatakan bahwa kanker disebabkan oleh beberapa faktor di antaranya gaya hidup, mutasi genetik yang tidak diturunkan, hormon maupun kondisi imunitas tubuh (American Cancer Society, 2018). Pada tahun 2018, Organisasi Kesehatan Dunia melaporkan jumlah penderita kanker di dunia mencapai 18,1 juta kasus baru dan 9,6 juta kasus meninggal dunia. Hampir

separuh dari kasus dan kematian akibat kanker tersebut dilaporkan terjadi di Asia (WHO, 2018).

Fakta mengenai kanker dunia tersebut menuntut penelitian mengenai bahan alam yang efektif dan aman untuk mencegah proliferasi sel-sel yang mengakibatkan kanker (Ioannis *et al.*, 2015). Salah satu bahan alam yang dikenal memiliki efek antikanker adalah daun dari tanaman sirsak (*Annona muricata* Linn.) yang termasuk dalam famili *Annonaceae* (Gavamukulya *et al.*, 2014; Coria-Téllez *et al.*, 2018). Banyak masyarakat yang mengonsumsi air rebusan daun sirsak sebagai usaha pencegahan munculnya penyakit kanker (Widyastuti & Rahayu, 2017). Namun, kebiasaan masyarakat tersebut belum didasari oleh pengetahuan mereka mengenai efek ekstrak daun sirsak (*A. muricata* Linn.) tersebut dalam mencegah proliferasi sel-sel kanker.

Beberapa studi dan penelitian menyatakan bahwa daun sirsak memiliki potensi yang besar untuk mencegah pertumbuhan sel kanker (Gambar 1). Penggunaan ekstrak daun sirsak (*A. muricata* Linn.) untuk terapi kanker lebih aman dibandingkan kemoterapi maupun radiasi. Ekstrak daun sirsak (*A. muricata* Linn.) diketahui dapat menghambat pertumbuhan sel kanker pada mencit yang telah diinduksi oleh senyawa karsinogenik (Artika *et al.*, 2017). Sebanyak 212 komponen bioaktif dilaporkan ditemukan pada sirsak (*A. muricata* Linn.) pada Februari 2017. Komponen yang paling dominan ditemukan adalah acetogenin (Agu *et al.*, 2018) kemudian diikuti oleh alkaloid, fenol, dan banyak komponen lainnya (Gavamukulya *et al.*, 2017). Acetogenin pada sirsak (*A. muricata* Linn.) telah dilaporkan memiliki efek toksik terhadap leukimia limfositik P-388 pada mencit (Yajid *et al.*, 2018).



Gambar 1. Potensi beberapa bagian sirsak (*A. muricata* Linn.) untuk jenis penyakit tertentu (Yajid *et al.*, 2018)

Potensi ekstrak daun sirsak (*A. muricata* Linn.) untuk pengobatan kanker tersebut menjadikan perkembangan penelitian yang sangat pesat terhadap hal ini. Salah satu penelitian telah membuktikan bahwa komponen senyawa kimia pada sirsak (*A. muricata*

Linn.) 1000 kali lebih kuat dibandingkan kemoterapi untuk menghadapi kanker. Ekstrak daun sirsak (*A. muricata* Linn.) dapat digunakan untuk pengobatan beberapa tipe kanker seperti kanker prostat, paru, dan payudara (Sawant & Dongre, 2014). Tujuan dari pembahasan ini adalah untuk mengidentifikasi efek dari ekstrak daun sirsak (*A. muricata* Linn.) terhadap proliferasi sel kanker sehingga dapat dimanfaatkan sebagai alternatif pengobatan kanker.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Kasus kanker di dunia yang semakin besar, sejalan dengan pertumbuhan penduduk dunia, membutuhkan perhatian khusus terutama pada negara miskin dan berkembang. Penanganan kanker pada stadium awal akan menurunkan resiko keparahan pada pasien, namun seringkali stadium awal kanker tidak menimbulkan gejala sehingga sulit dideteksi (Fidianingsih & Handayani, 2014). Oleh karena itu, diperlukan alternatif penanganan kanker dengan memanfaatkan ekstrak senyawa dari tumbuhan yang memiliki sifat antikanker.

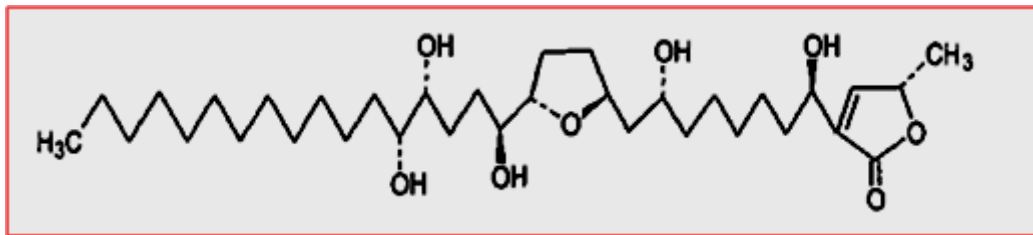
Sirsak (*A. muricata* Linn.) banyak digunakan oleh masyarakat, terutama di negara-negara berkembang untuk arthritis, hipertensi, gigitan ular, diare, sakit kepala, dan malaria. Ekstrak sirsak (*A. muricata* Linn.) dikenal mengandung senyawa yang bersifat antimikrobia, antidiabetik, antiinflamasi, antiprotozoa, antioksidan, insektisida, larvasida, dan antikanker (Ajayi *et al.*, 2015; Rady *et al.*, 2018). Kearifan lokal masyarakat di Indonesia sering memanfaatkan air rebusan daun sirsak sebagai terapi untuk pencegahan kanker tanpa mengetahui seberapa besar potensi ekstrak daun sirsak (*A. muricata* Linn.) tersebut.

Studi mengenai ekstrak sirsak (*A. muricata* Linn.) sudah dilakukan baik secara *in vivo* maupun *in vitro*. Studi *in vivo* menunjukkan potensi ekstrak sirsak (*A. muricata* Linn.) sebagai anti-stres, anti-inflamasi, imunomodulator, anti-malaria, anti-depresan, gastro-protektif, penyembuhan luka, hepato-protektif, hipoglikemik, anti-kanker, dan anti-tumor. Studi *in vitro* menunjukkan bahwa ekstrak tersebut memiliki potensi sebagai antioksidan, anti-mikroba, anti-inflamasi, insektisida, larvasida, dan sitotoksik terhadap sel kanker (Gavamukulya *et al.*, 2017).

Potensi ekstrak sirsak (*A. muricata* Linn.) untuk terapi kanker didasarkan pada laporan bahwa ekstrak tersebut mengandung acetogenin cis-annoneticuin. Kandungan acetogenin yang sama pada spesies yang berbeda, *A. montana*, telah diketahui dapat menghambat perkembangan *Hep G2* (*human hepatoma carcinoma cell line*) (Fidianingsih & Handayani, 2014). Acetogenin bersifat sitotoksik pada sel kanker dan memiliki kemampuan untuk menghambat jalannya rantai kompleks respirasi di mitokondria (Liaw *et al.*, 2016). Jenis acetogenin yang ditemukan pada sirsak (*A. muricata* Linn.) meliputi annonacatacin A dan B, annoglaucin, neoannonin, dan rollinmusin (Mangal *et al.*, 2016). Setidaknya tiga tim peneliti yang berbeda telah membuktikan bahwa acetogenin memiliki sifat antitumor dan

memiliki kemampuan untuk bersifat toksik hanya pada sel kanker tanpa membahayakan sel lain yang sehat (Banerjee *et al.*, 2018).

Acetogenin memiliki struktur 30-32 rantai karbon tidak bercabang yang terikat pada gugus 5-metil-2-furanon. Rantai furanon tersebut memiliki aktivitas sitotoksik (Pradana dkk., 2015). Acetogenin memiliki struktur unik cincin tetrahidrofuran (THF) pada pusatnya yang diikat oleh gugus hidroksil dan gugus α - β -non saturasi- γ -lakton. Cincin THF tersebut bersifat hidrofilik pada membran mitokondria dan cincin γ -lakton berperan untuk memungkinkan interaksi antara acetogenin dan quinon di mitokondria (Suryawinata & Sukohar, 2016).



Gambar 2. Struktur kimiawi senyawa acetogenin

Acetogenin pada ekstrak sirsak (*A. muricata* Linn.) diketahui memiliki kemampuan untuk menghambat karsinogenesis baik secara *in vivo* maupun *in vitro*. Kemampuan acetogenin untuk menghambat pertumbuhan sel yang tidak terkontrol dipengaruhi oleh dosis penggunaannya, begitu juga pengaruhnya pada kecepatan apoptosis sel (Li *et al.*, 2017). Bullatacin merupakan golongan acetogenin yang memiliki kemampuan untuk menginduksi apoptosis pada hepatoma (Adelina dkk., 2014). Pengaruh acetogenin tersebut juga dilaporkan berbeda pada masing-masing jenis kanker (Qayed *et al.*, 2015). Misalnya, pada kanker ovarium, dosis sitotoksik acetogenin berkisar pada 50 μ g/kg/hari dengan persentase penghambatan proliferasi sel tumor mencapai 67%. Pada dosis yang sama, untuk jenis kanker sel plasma hanya mencapai persentase penghambatan sebesar 63% (Mangal *et al.*, 2016). Pada kasus kanker payudara, ekstrak sirsak (*A. muricata* Linn.) dapat menghambat proliferasi sel kanker secara selektif melalui penurunan regulasi ekspresi reseptor epidermal hormon pertumbuhan (*epidermal growth factor receptor*), onkogen yang terekspresi berlebih pada kanker payudara (Ioannis *et al.*, 2015).

Mekanisme kerja acetogenin dalam menghambat pertumbuhan sel kanker diantaranya dengan menghambat kerja NADH pada rantai respirasi sehingga pembentukan ATP terhambat. Pembentukan ATP yang terhambat akibat acetogenin mengakibatkan pembelahan sel kanker terhambat (Utari dkk., 2013). Selain itu, acetogenin juga menginduksi apoptosis dengan mempengaruhi permeabilitas membran mitokondria sehingga terjadi peningkatan sitokrom c dari mitokondria ke sitosol sehingga kaspase-9 menjadi aktif dan apoptosis sel pun terjadi (Suryawinata & Sukohar, 2016). Acetogenin,

terutama yang berupa asimicin, bullatacin, dan annonacin juga dapat menghambat kerja protein Bcl-2 yang merupakan protein penghambat apoptosis sel (Adelina dkk., 2013; Ioannis *et al.*, 2015).

Kerja acetogenin di dalam tubuh menyerupai adriamycin yang biasa digunakan dalam prosedur kemoterapi. Perbedaannya ada pada target kerja dari kedua senyawa tersebut. Jika acetogenin berperan dalam menghambat pembentukan ATP saat respirasi seluler, adriamycin mengambil peran pada penghambatan replikasi DNA pada sel kanker (Utari dkk., 2013). Keduanya diketahui memiliki kemampuan yang sama untuk menghambat proliferasi sel kanker meskipun dengan mekanisme yang berbeda. Namun, acetogenin diketahui memiliki kemampuan lebih baik dalam mematikan sel-sel kanker dibandingkan adriamycin. Senyawa ini juga spesifik hanya akan mematikan sel kanker tanpa mempengaruhi sel lain yang sehat (Wulandari, 2016).

Bagian tumbuhan sirsak (*A. muricata* Linn.) yang banyak dimanfaatkan dalam terapi kanker adalah daunnya. Hal tersebut didasari pada laporan bahwa daun sirsak (*A. muricata* Linn.) mengandung banyak senyawa kimia seperti acetogenin, retikulin, loreksimin, koklaurin, annomurin, higenamin, dan beberapa minyak esensial lainnya (Adelina dkk., 2013). Komponen fitokimia yang ditemukan pada ekstrak etanol daun sirsak (*A. muricata* Linn.) adalah terpenoid, steroid, flavonoid, glikosida kardial, tannin, fenol, alkaloid, dan gula reduksi (Minari & Okeke, 2014). Ekstrak daun sirsak (*A. muricata* Linn.) juga memiliki daya antioksidan cukup tinggi sehingga bagian tumbuhan ini mampu mengatur kondisi stres oksidatif secara efisien (Gavamukulya *et al.*, 2014).

Ekstrak tumbuhan sirsak (*A. muricata* Linn.) sangat potensial untuk dapat dikembangkan sebagai alternatif terapi kanker di masa depan. Hal tersebut sangat mungkin dicapai karena komponen senyawa kimia yang telah berhasil diisolasi dari ekstrak sirsak (*A. muricata* Linn.) dilaporkan memiliki efek neurotoksik naik secara *in vivo* maupun *in vitro* (Gavamukulya *et al.*, 2017). Semua potensi tersebut dapat dikembangkan melalui investigasi lebih lanjut untuk menentukan dosis optimal, mekanisme aksi, keamanan jangka panjang, dan efek samping yang mungkin muncul akibat penggunaan ekstrak sirsak (*A. muricata* Linn.) untuk terapi kanker.

KESIMPULAN

Sirsak (*A. muricata* Linn.) memiliki potensi untuk menjadi alternatif dalam terapi kanker selain kemoterapi. Potensi tersebut paling besar didapat dengan adanya senyawa acetogenin yang terdapat pada tumbuhan tersebut. Acetogenin memiliki kemampuan untuk menghambat produksi ATP saat respirasi seluler dan menghambat kerja protein Bcl-2 sehingga memicu apoptosis pada sel-sel kanker. Acetogenin juga memiliki kemampuan

dalam menghambat proliferasi sel kanker melalui penurunan regulasi ekspresi reseptor epidermal hormon pertumbuhan (*epidermal growth factor receptor*). Potensi ekstrak sirsak (*A. muricata* Linn.) tersebut perlu diteliti lebih lanjut terkait dosis optimal, keamanan jangka panjang, serta efek samping penggunaannya sehingga pengembangan untuk terapi kanker dapat tercapai.

DAFTAR PUSTAKA

- Adelina, R., R. Febriyanti, I. S. Oktoberia, & P. R. Intan. 2013. Ekstrak daun *Annona muricata* Linn. sebagai antiproliferasi terhadap sel hepar tikus terinduksi 7,12 dimetilbenz [2] antracene (DMBA). *Jurnal Kefarmasian Indonesia*. Vol. 4(1): 1-12.
- Agu, K. C., N. P. Okolie, A. Falodun, & N. Engel-Lutz. 2018. *In vitro* anticancer assessments of *Annona muricata* fractions and *in vitro* antioxidant profile of fractions and isolated acetogenin (15-acetyl guanacone). *Journal of Cancer Research and Practice*. Vol 5(2018): 53-66.
- Ajayi, A. A., C. F. Peter-Albert, & O. M. Adedeji. 2015. Modification of cell wall degrading enzymes from soursop (*Annona muricata*) fruit deterioration for improved commercial development of clarified soursop juice (A review). *Medicinal & Aromatic Plants*. Vol. 4(1): 1-5.
- American Cancer Society. 2018. Cancer Facts & Figures 2018. Tersedia online <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2018/cancer-facts-and-figures-2018.pdf>.
- Banerjee, A., D. Das, B. K. Maji, & S. Mukherjee. 2018. Anticancer effects of *Annona muricata* with its acetogenins as bioactive compound. *Cytology & Histology International Journal*. Vol. 2(1): 1-6.
- Coria-Télez, A. V., E. Montalvo-González, E. M. Yahia, E. N. Obledo-Vázquez. 2018. *Arabian Journal of Chemistry*. Vol. 11: 662-691.
- Fidianingsih, I. & E. S. Handayani. 2014. *Annona muricata* aqueous extract suppresses T47D breast cancer cell proliferation. *Universa Medicina*. Vol. 55(1): 19-26.
- Gavamukulya, Y., F. Abou-Ellella, F. Wamunyokoli, & H. Ael-Shemy. 2014. Phytochemical screening, anti-oxidant activity and *in vitro* anticancer potential of ethanolic and water leaves extracts of *Annona muricata* (Graviola). *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*. Vol. 7(Suppl 1): S355-S363.
- Gavamukulya, Y., F. Wamunyokoli, & H. A. El-Shemy. 2017. *Annona muricata*: Is the natural therapy to most disease conditions including cancer growing in our backyard? A systematic review of its research history and future prospects. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*. Vol. 10(9): 835-848.
- Ioannis, P., S. Anastasis, & Y. Andreas. 2015. Graviola: A systematic review on its anticancer properties. *American Journal of Cancer Prevention*. Vol. 3(6): 128-131.
- Liaw, C., J. Liou, T. Wu, F. Chang, & Y. Wu. 2016. Acetogenins from Annonaceae. Springer International Publishing. Switzerland.

- Li, Y., J. Ye, Z. Chen, J. Wen, F. Li, P. Su, Y. Lin, B. Hu, D. Wu, L. Ning, Q. Xue, H. Gu, & Y. Ning. 2017. Annonaceous acetogenins mediated up-regulation of Notch2 exerts growth inhibition in human gastric cancer cells *in vitro*. *Oncotarget*. Vol. 8(13): 21140-21152.
- Mangal, M., M. I. Khan, & S. M. Agarwal. 2016. Acetogenins as potential anticancer agents. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*. Vol 16(6): 1-23.
- Minari, J. B. & U. Okeke. 2014. Chemopreventive effect of *Annona muricata* on DMBA-induced cell proliferation in the breast tissues of female albino mice. *The Egyptian Journal of Medical Human Genetics*. Vol. 2014(15): 327-334.
- Pradana, P. Y., Suratmo, & R. Retnowati. 2015. Isolasi dan karakterisasi senyawa turunan *acetogenin* dari daun sirsak (*Annona muricata*) serta uji toksisitas. *Kimia Student Journal*. Vol. 1(1): 798-804.
- Qayed, W. S., A. S. Aboraira, H. M. Abdel-Rahman, & A. F. Youssef. 2015. Annonaceous acetogenins as a new anticancer agent. *Der Pharma Chemica*. Vol. 7(6): 24-35.
- Rady, I., M. B. Bloch, R. N. Chamcheu, S. B. Mbeumi, M. R. Anwar, H. Mohamed, A. S. Babatunde, J. Kuate, F. K. Noubissi, K. A. El Sayed, G. K. Whitfield, & J. C. Chamcheu. 2018. Anticancer properties of Graviola (*Annona muricata*): A comprehensive mechanistic review. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. Vol. 2018: 1-40. <https://doi.org/10.1155/2018/1826170>.
- Sawant, T. P. & R. S. Dongre. 2014. Bio-chemical compositional analysis of *Annona muricata*: A miracle fruit's review. *International Journal of Universal Pharmacy and Bio Sciences*. Vol. 3(2): 82-104.
- Suryawinata, A. & A. Sukohar. 2016. Potensi *annonaceous acetogenins* dari sirsak (*Annona muricata*) sebagai agen kemoterapi melalui induksi apoptosis dan inhibisi HIF-1. *Majority*. Vol 5(5): 97-101.
- Torre, L. A., R. L. Siegel, E. M. Ward, & A. Jemal. 2015. Global cancer incidence and mortality rates and trends-An update. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-15-0578.
- Utari, K., E. Nursafitri, A. I. Sari, R. Sari, A. K. Winda, & A. S. Harti. 2013. Kegunaan daun sirsak (*Annona muricata* L.) untuk membunuh sel kanker dan pengganti kemoterapi. *Jurnal Kesmadaska*. Juli (2013): 110-115.
- WHO, 2018. Latest global cancer data. International Agency for Research on Cancer. Lyon CEDEX 08 France.
- Widyastuti, D. A. & P. Rahayu. 2017. Antioxidant capacity comparison of ethanolic extract of soursop (*Annona muricata* Linn.) leaves and seeds as cancer prevention candidate. *Biology, Medicine, & Natural Product Chemistry*. Vol. 6(1): 1-4.
- Wulandari, F. 2016. Pemanfaatan daun sirsak sebagai obat anti kanker. *Jurnal Nasional Ecopedon*. Vol. 3(1): 72-76.
- Yajid, A. I., H. S. Ab Rahman, M. W. P. Kai, & W. Z. W. Zain. 2018. Potential benefits of *Annona muricata* in combating cancer: A Review. *Malays Journal of Medical Science*. Vol. 25(1): 5-15.