

Karya Tulis Ilmiah

**POTENSI IN VITRO ZAT SITOTOKSIK ANTI KANKER
DAUN TANAMAN KEPEL (*Stelechocarpus buharol*)
TERHADAP *CARCINOMA COLORECTAL***



Disusun oleh :

TOUMI SHIDDIQI	(G0005196)
YUYUN RINDIASTUTI	(G0005028)
NUR AINI SRI W.	(G0005146)

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SEBELAS MARET
SURAKARTA
2008**

KATA PENGANTAR

Puji syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa yang telah memberikan nikmat-Nya pada sekalian makhluk. Karya tulis yang berjudul “**Potensi In Vitro Zat Sitotoksik Anti Kanker Daun Tanaman Kepel (*Stelechocarpus burahol*) terhadap *Carcinoma Colorectal*” dapat terselesaikan berkat bantuan :**

1. Mas Dian Nugroho atas bimbingannya
2. orang tua dan keluarga yang telah memberikan berbagai dukungan
3. dan semua pihak yang tidak dapat kami sebutkan satu-persatu

Untuk itu kami mengucapkan terima kasih kepada semua pihak tersebut atas segala bantuan dalam berbagai bentuk yang telah diberikan.

Karya tulis ini diharapkan dapat bermanfaat bagi dunia kesehatan dan masyarakat pada umumnya dalam upaya ikut serta mengisi pembangunan nasional. Selain itu, semoga karya tulis ini dapat menjawab tantangan masa depan khususnya dalam bidang kesehatan.

Surakarta, 3 Maret 2008

Penulis

ABSTRAK

Potensi In Vitro Zat Sitotoksik Anti Kanker Daun Tanaman Kepel (*Stelechocarpus burahol*) terhadap *Carcinoma Colorectal*

Tanaman kepel (*Stelechocarpus buharol*) salah satu famili Annonaceae, merupakan flora asli Indonesia ini yang belum banyak diperdayakan. Berbagai penelitian terhadap beberapa tanaman dari tingkat taksonomi yang sama menyebutkan bahwa terdapat kandungan zat sitotoksik dalam tanaman tersebut. Zat sitotoksik tersebut antara lain *acetogeninns*, *styryl lactons*, *isoflavan*, dan alkaloid *phenanhtrene lactams*. Sampai saat ini belum terdapat penjelasan mengenai zat sitotoksik yang paling berpengaruh terhadap aktivitas sitistatik antimutagenesis dan anticarcinogenesis. Karya tulis ini bertujuan untuk mengetahui zat sitotoksik yang paling berpengaruh terhadap pertumbuhan *carcinoma colorectal*.

Karya tulis ini merupakan penulisan analisis deduktif kualitatif yang disusun dengan metode telaah dan sintesis pustaka. Analisis yang dilakukan oleh penulis merupakan analisis triangulasi data untuk memadukan teori yang di dapat dari berbagai pustaka sehingga dapat ditarik suatu kesimpulan.

Kesimpulan dalam karya tulis ini adalah zat sitotoksik dalam tanaman kepel yang berperan penting dalam pengendalian pertumbuhan *carcinoma colorectal* antara lain *acetogenin*, *styryl lactons*, dan isoflavan. *Acetogenin* berperan dalam mengganggu permeabilitas mitokondria sel kanker dan pengaturan apoptosis sel kanker. *Styryl lactons* berperan dalam peningkatan *tumor supressor gene*, dan *isoflavan* berperan dalam pengendalian sifat estrogenik sel kanker.

Kata kunci: *Stelechocarpus buharol*, *carcinoma colorectal*, *sitostatic agent*, *fitofarmaka*

DAFTAR ISI

Halaman Judul	i
Kata Pengantar.....	ii
Abstrak.....	iii
Daftar Isi.....	iv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah	2
1.3 Tujuan.....	2
1.4 Manfaat.....	2
BAB II TELAAH PUSTAKA.....	3
2.1 Tinjauan Teori.....	3
2.2 Kerangka Berpikir.....	5
BAB III METODE PENELITIAN.....	6
3.1 Metode Penulisan.....	6
3.2 Batasan Penulisan.....	6
3.3 Sistematika Penulisan.....	7
BAB IV PEMBAHASAN.....	8
4.1 Patofisiologi Molekuler.....	8
4.2 Analisis Potensi Keberadaan & Mekanisme Efek Terapi	9
BAB V PENUTUP.....	11
5.1 Kesimpulan.....	11
5.2 Saran.....	11
Daftar Pustaka.....	12

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Tanaman kepel, lebih lanjut dikenal dengan nama latin *Stelechocarpus burahol* Hook.F & Thompson, tergolong tingkat taksonomi famili Annonaceae. Dalam famili tersebut terdapat 122 genus dan 2000 spesies yang tersebar di daerah tropis dan subtropis (Koek-Noorman,1990). Tanaman ini merupakan flora Indonesia yang kurang diberdayakan. Walaupun, tanaman tersebut telah lama dikenal di suku Jawa memiliki khasiat *anti presipirant* sehingga digunakan sebagai pencegah bau badan. Potensi herbal besar yang terkandung didalamnya belum digali dan didukung dengan penelitian yang memadai oleh peneliti Indonesia.

Penelitian pada tanaman dengan tingkatan taksonomi yang sama, yaitu pada famili *Annonaceae* (*Annona muricata*, *Rollinia exsucca*, *Rollinia pittieri*), menunjukkan potensi kandungan zat sitotoksik (Osorio, 2007). Studi yang lain juga menunjukkan takson ini memiliki kemampuan menghasilkan *acetogenins* and *styryllactones*. Zat tersebut bersifat sitotoksik pada sel kanker baik di payudara, pankreas, kolon dan ginjal (Wiert, 2007). Famili ini juga merupakan tanaman *phytoestrogen*, memiliki kemampuan mempengaruhi reseptor estrogen, dengan kandungan isoflavon secara teori dapat menghambat enzim DNA *isomerase* dan *tyrosine kinase* (Piersen, 2003). Dua senyawa ini memiliki makna dalam metabolisme sel kanker. Ketiadaan kedua zat itu akan menghambat pertumbuhan sel kanker. Hanya saja studi-studi di atas tidak spesifik menunjukkan kandungan zat aktif dan keberadaan aktivitas sitotoksik pada *Stelechocarpus burahol*.

Pengetahuan yang tidak spesifik tersebut disebabkan penelitian tentang potensi antikanker *Stelechocarpus burahol* sendiri masih kurang dan tidak diteliti dengan alur uji klinis yang benar serta berkesinambungan. Penelitian

yang telah dipublikasikan baru menunjukkan bukti keberadaan senyawa alkaloid dan polifenol dengan uji fitokimia (Warningsih, 1995). Terdapat bukti keberadaan Alkaloid jenis *Phenanthrene Lactams* (Sunardi, 2002). Walaupun, struktur *benzene* pada *phenanthrene* sendiri ternyata memiliki aktivitas mutagenik dan carsinogenik yang menyebabkan mutasi pada gen supressor sehingga berakibat terjadinya kanker ((Ross *et al.*, 1993; Wood *et al.*, 1979). Namun kajiannya mampu menunjukkan cincin *lactams* pada *phenanthrene* yang dimiliki *Stelechocarpus burahol* memiliki sifat antimutagenik dan anticarsinogenik hanya saja tidak jelas mekanismenya (Sunardi, 2002. Kurang adanya riset klinik memadai di atas timbullah permasalahan yang belum terjawab yaitu zat aktif yang paling berpengaruh terhadap aktifitas sitotoksik antimutagenik dan anticarsinogenesis.

B. Perumusan Masalah

Apakah potensi invitro zat sitotoksik anti kanker dalam daun *Stelechocarpus burahol* terhadap *Carcinoma Colorectal* ?

C. Tujuan

Mengetahui potensi invitro zat sitotoksik anti kanker dalam daun *Stelechocarpus burahol* terhdap *Carcinoma Colorectal*.

D. Manfaat

1. Sumbangan kepada penelitian klinis ilmu dasar tentang pengembangan bahan obat anti kanker baik keberadaan zat aktif pada *Stelechocarpus burahol* .
2. Sumbangan pemikiran kepada pengrajin obat tradisional untuk memanfaatkan ekstraksi dari tanaman *Stelechocarpus burahol*.

BAB II

TELAAH PUSTAKA

A. Tinjauan Teori

1. *Stelechocarpus burahol* Hook F & Thompson

a. Kajian botanical

Kingdom : *Plantae*
Subkingdom : *Trachebionta*
Superdivisio : *Spermatophyta*
Divisio : *Magnoliophyta*
Klas : *Magnoliopsida*
Subklas : *Magnoliidae*
Ordo : *Magnoliales*
Famili : *Annonaceae*
Genus : *Stelechocarpus*
Spesies : *Stelechocarpus burahol* (Blume)
Hook & Thompson
(USDA,2007)

Karakteristik batang berbentuk lurus silinder dengan percabangan yang sederhana. Batang berwarna coklat tua hingga kehitaman dengan tuberkel yang besar dan kasar. Tinggi batang bisa mencapai 25 cm dengan diameter 40 cm. Daun berbentuk lancet fusiform berkarakteristik hijau, tidak berbulu, ukuran (15 – 27) cm x (5-9) cm dan dapat berubah warna kemerahan. Bunga *Stelechocarpus burahol* berumah satu berkelamin tunggal dengan bunga jantan pada batang sebelah atas dan betina di pangkal. Bunga berwarna hijau menuju keputih-putihan. Buah berada sepanjang batang dan tumbuh berkelompok. Warna buah coklat muda hingga coklat tua, sering ditemukan dilapisi oleh jamur berwarna keputihan. Tangkai buah kurang lebih 8 cm, buah

berbentuk hampir bulat dan berdiameter 5-6 cm. Daging buah berwarna kuning kecoklatan dan terlihat kandungan cairannya. Biji besar, berwarna coklat tua kehitaman dan dalam satu buah ditemui 3-4 biji (Mols, 2004). Tanaman *Stelechocarpus burahol* tumbuh pada daerah tropis dan subtropis.

b. Kajian herbal tradisional

Penggunaan *Stelechocarpus burahol* di masyarakat Jawa adalah sebagai terapi mengurangi bau badan, peluruh kencing, mencegah radang ginjal dan alat KB. Manfaat di atas masih kekurangan bukti ilmiah yang memadai. Penelitian tentang *Stelechocarpus burahol* yang telah dipublikasikan memberitahu tentang kandungan senyawa phytoestrogen berefek antiimplantasi sehingga berguna bagi pengaturan jumlah kelahiran (Warningsih, 1995). Namun, belum ada penelitian herba yang mengikuti pola uji klinis yang ketat walaupun telah ada kajian fitokimia yang dilakukan.

2. *Carcinoma Colorectal*

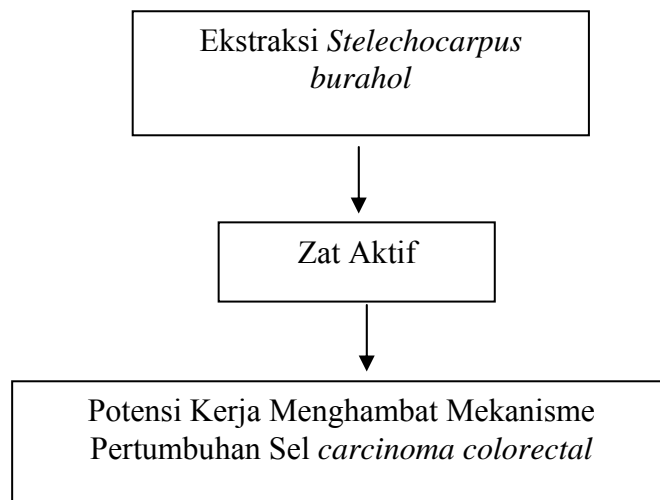
Adalah kanker yang sering ditemui pada kasus keganasan di saluran gastrointestinal. Keganasan ini bersifat herediter dan nonherediter serta meningkat prevalensinya pada umur di atas 40 tahun. Studi epidemiologi di Amerika memberitahukan bahwa *carcinoma colorectal* merupakan sebab kematian nomer dua (Miller, 1996). Di Indonesia tahun 1986, kejadian *carcinoma colorectal* mencapai 1,8 per 100.000 penduduk. Gaya hidup berupa pola makan mempengaruhi terjadinya *carcinoma colorectal*. Kurangnya asupan serat dalam sayur-sayuran dan konsumsi daging secara signifikan mempengaruhi terjadinya kanker (Cartmel and Reid, 2000; Yarbrow, Frogge and Goodman, 2005). Mayoritas usia

beresiko menderita *carcinoma colorectal* adalah 60-69 tahun dan jarang penderita menyadari terkena kanker ini (Whittaker, 2001; Richards, 2006)

3. Cell line HT-29

Model epitelium dari colon diambil dari *carcinoma colorectal*. HT-29 epitelial dilengkapi model interaksi sekresi CI dan lapisan mukosa (Kreusel, 1991). HT-29 merupakan model terbaik untuk mengamati diferensiasi dari epitel secara invitro. Model ini menunjukkan struktur dan enzim seperti halnya pada sel embrionik colon (Bivic,1987). Dengan demikian, perubahan pada HT-29 dapat dibandingkan dengan kondisi histologis colon.

B. Kerangka Berpikir



BAB III METODE PENULISAN

A. METODE PENULISAN

1. Obyek Penulisan

Potensi Zat Anti Kanker Ekstraksi dalam daun *Stelechocarpus burahol*

2. Jenis Penulisan

Analisis deduktif kualitatif.

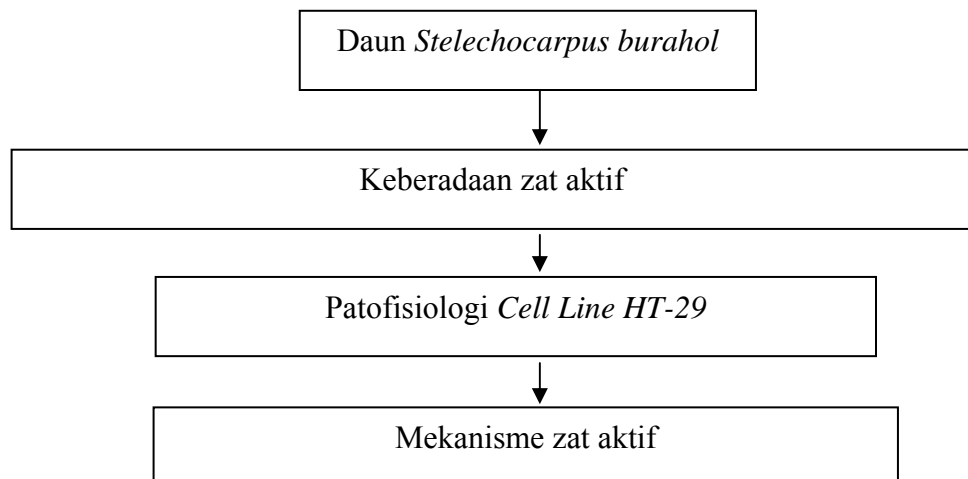
3. Metode Pengumpulan Data

Telaah dan sintesis pustaka.

4. Metode Analisis

Deduksi dari Triangulasi teori yaitu cara analisis data dengan mempertarungkan logika teori pada data yang diperoleh untuk mencari kesimpulan.

B. Batasan Penulisan



C. Sistematika Penulisan

Karya tulis ini terdiri atas :

1. Pendahuluan
2. Telaah Pustaka
3. Metode Penulisan
4. Bagian isi / pembahasan
 - a. Patofisiologi Molekuler
 - b. Analisis Potensi Keberadaan dan Mekanisme Efek Terapi
5. Kesimpulan

BAB IV

PEMBAHASAN

A. Patofisiologi Molekuler

Terjadinya *carcinoma colorectal* dipengaruhi banyak faktor dan proses. Terdapat banyak akumulasi mutasi yang melibatkan oncogen (gen penyebab kanker), gen penghambat dan jalur perbaikan DNA (Mehlen, 2003). Gen-gen yang terlibat antara lain RAS, APC dan P53.

Sel kehilangan kestabilan heterogenitas akibat mutasi terhadap mutasi kromosom no 17 dan 18 pada alel 1q, 4p, 5q, 6p, 6q, 8p, 9q, 18p and 22q. Terdapat pula mutasi pada gen APC sehingga terjadi ketidaksesuaian proses perbaikan DNA (Olschwang, 1997). Gen APC berfungsi sebagai gen supresor tumor yang bekerja memperkuat *adheren junction* dari sel (Fearon, 1990; Mehlen, 1996) Mutasi akan menjadikan sel tumbuh secara tidak teratur. Akumulasi mutasi tersebut berakibat terjadinya displasia dini. DNA kemudian akan mengalami perubahan metilasi dini berakibat adenoma awal.

Proses selanjutnya terjadi bila terdapat mutasi pada alel 12p maka terjadi aktivasi gen KRAS yang merupakan onkogen. Aktivasi ini memicu perkembangan lebih lanjut dari adenoma awal menjadi adenoma *intermedieted* (Hamelin, 1998).

Terjadi pula mutasi alel 18q yang menyebabkan inaktivasi gen DCC. Gen DCC berfungsi sebagai tumor supresor gen dengan mengendalikan proses kematian dan menghambat siklus sel pada fase G2 (Mehlen, 1996). Inaktivasi ini berujung perkembangan sel kanker yang tidak terkendali dan terjadilah perkembangan adenoma lanjut.

Selanjutnya bila terjadi mutasi gen p53 pada alel 17p, gen ini berfungsi sebagai regulator transkripsional yang mencegah sel membelah lebih lanjut sebelum terjadi perbaikan dari DNA yang rusak dan

mempersiapkan kematian sel bila DNA tidak dapat diperbaiki (Gobert, 1999; Lane, 1992), mengakibatkan sel kanker berkembang menjadi *carcinoma colorectal* (Hamelin, 1997).

B. Analisis Potensi Keberadaan dan Mekanisme Efek Terapi

Acetogenin adalah senyawa *polyketides* dengan struktur 30 – 32 rantai karbon tidak bercabang yang terikat pada gugus *5-methyl-2-furanone*. Rantai *furanone* dalam gugus *hydrofuranone* pada C23 memiliki aktivitas sitotoksik. *Annonaceous acetogenin* bekerja dengan menghambat produksi ATP dengan mengganggu kompleks I mitokondria. (Motoyuki, 2000; Miyoshi, 1998; Shimada, 1998, Zeng, 1996).

Pengaruh *acetogenin* menjadikan permeabilitas membran terganggu dan menghambat berkembangnya sel kanker sehingga memberikan kesempatan bagi tubuh untuk melakukan mekanisme pengaturan kematian sel melalui apoptosis yang dipicu TNF α (Bojarski, 2000; Schmitz, 1998, Morin, 1996). Penelitian tentang derivat *acetogenin* memperlihatkan kadar sitotoksik terjadi pada dosis lebih tinggi dibandingkan dengan *gold standar chemotherapy* 5-Fluorourasil (Marshall, 2002). Derivat *acetogenin* yang berfungsi sitotoksik yaitu *bullatacin*, *asimicin* dan *mucocin*. (Wiert, 2007; Mclaughlin, 2002; Shi, 1995)

Styryl-lactones adalah gugus dari fenol dengan berat molekul rendah. Kerja *styryl-lactones* diaktifasi oleh enzim caspase, memicu kerusakan transmembran mitokondria mamalia yang menghasilkan *sitokrom c* (Wiert, 2007). *Styryl-lactones* dihipotesiskan berperan produksi protein *C-Kinase*. Ekspresi protein *C-kinase*, berfungsi dalam jalur transduksi signal, dikaji dapat menghambat pertumbuhan tumor dan meningkatkan gen supresor (Choi, 1990).

Isoflavon adalah senyawa kimia keluarga dari phytoestrogen. Anggota yang lain adalah *coumestan* dan *lignan*. Isoflavon banyak dipelajari sifat antitumor genesisnya. Kerja antitumor Isoflavon melalui

pengendalian efek estrogenik dan di luar pengendalian efek estrogenik (Piersen, 2003). Pengendalian efek estrogenik bekerja mengatur estrogen agar diproduksi dengan jumlah memadai. Dengan demikian tidak menyebabkan proliferasi dan hipertrofi jaringan berlebihan. Sedangkan, pengendalian di luar efek estrogenik adalah pengaturan angiogenesis dengan cara menghambat enzim *topoisomerase* sehingga vaskularisasi ke jaringan tumor bisa dihambat, *tyrosine kinase* dan enzim yang berperan dalam jalur signal kanker.

BAB V PENUTUP

A. Kesimpulan

Kesimpulan dalam karya tulis ini adalah:

1. Etiologi carcinoma colorectal adalah multifactorial dan melibatkan gen-gen APC, Kras, serta P53
2. zat sitotoksik dalam tanaman kepel yang paling berpengaruh terhadap pertumbuhan sel carcinoma colorectal adalah *acetogenin*, isoflavon, dan *styril lactons*
3. *Acetogenin* berperan dalam mekanisme pengaturan apoptosis
4. *Styryl lactons* berperan dalam memacu kerusakan transmembran sel kanker dan memacu TSG
5. Isoflavon berperan dalam pengendalian efek estrigenik sehingga dapat menghambat proliferasi sel kanker.

B. Saran

Sampai saat ini belum banyak penelitian yang mengupas tentang potensi zat sitotoksik dalam tanaman kepel, oleh karena itu penulis menyarankan agar:

1. Dilakukan eksplorasi dan penelitian secara biomolekuler mengenai potensi zat antimutagenik dan anticarcinogen dalam tanaman kepel.
2. Dilakukan studi mengenai pembuatan ekstrak tanaman kepel dan penentuan dosis terapinya.