

Potensi Ekstrak Daun *Ficus deltoidea* Jack Sebagai Anti Kanker Payudara

Rizky Clarinta Putri,^{} Kusmardi,^{***,****}
Rani Wardani Hakim^{**}**

^{*}Departemen Ilmu Farmasi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia

^{**}Magister Ilmu Biomedik, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia

^{***}Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia

^{****}Human Cancer Research Cluster, Indonesian Medical Education and
Research Institute, Universitas Indonesia

Pendahuluan

Kanker payudara merupakan kanker yang paling banyak didiagnosis di seluruh dunia pada tahun 2020, diikuti oleh kanker paru-paru, kolorektal, prostat, dan perut. Sebanyak 2,3 juta kasus kanker payudara terjadi atau 11,7% dari 18,1 juta total keseluruhan kasus kanker di dunia. Pada tahun 2040, kasus kanker payudara diperkirakan akan meningkat menjadi 3 juta kasus per tahun. Pada tahun 2020, di Indonesia, jumlah kasus kanker payudara mencapai 68.858 kasus (16,6%) dari total 396.914 kasus kanker yang terjadi.¹ Angka kejadian dan kematian akibat kanker payudara masing-masing adalah 44 dan 15,3 per 100.000 penduduk di Indonesia.²

Terapi kanker yang paling umum dilakukan adalah pembedahan, kemoterapi, dan radiasi. Terapi dengan pembedahan bersifat invasif dan kemoterapi seringkali menimbulkan efek samping. Efek samping yang serius dapat menurunkan kualitas hidup pasien, menyebabkan ketidakpatuhan terhadap kemoterapi, dan menyebabkan resistensi obat.³ Beberapa pasien kanker menggunakan obat herbal sebagai pengobatan tambahan. Pasien berusaha mencari dan memanfaatkan obat anti kanker yang berasal dari alam karena diyakini memi-

liki efek samping yang lebih sedikit dan lebih terjangkau.⁴

Salah satu tanaman Indonesia yang berkhasiat adalah *Ficus deltoidea*. *F. deltoidea* di Indonesia dikenal dengan nama Tabat Barito. Daun dari tanaman ini telah digunakan dalam pengobatan tradisional untuk mengobati diabetes, peradangan, diare, dan infeksi. Tanaman yang berasal dari famili *Ficus* dimanfaatkan untuk terapi empiris berbagai jenis kanker.⁵ Penelitian dan publikasi mengenai manfaat daun *F. deltoidea* terkait kanker terutama payudara masih terbatas.

Peran Proliferasi Sel dan Apoptosis Pada Kanker

Proliferasi sel dan apoptosis memiliki peran penting dalam perkembangan kanker payudara. Pada sel payudara normal, proliferasi sel dan proses apoptosis berlangsung seimbang. Proliferasi yang berlebihan dapat meningkatkan tumorigenesis dan metastasis. Pada sel normal, proliferasi dikontrol dengan ketat, namun pada sel kanker payudara, sel berproliferasi secara berlebihan karena peningkatan sinyal proliferasi.

Korespondensi: Kusmardi

E-mail: kusmardi@gmail.com

Aktivasi Reseptor Estrogen Alfa (ER- α) merupakan penyebab utama peningkatan proliferasi sel pada kanker payudara.^{6,7} Reseptor tersebut merupakan anggota superfamili reseptor steroid yang menyebabkan aktivasi transkripsi gen. ER- α sebagian besar terdapat pada nukleus, namun dapat ditemukan pula pada membran plasma. ER- α juga dapat meningkatkan ekspresi *Cyclin D-1*. *Cyclin D-1* merupakan regulator pada siklus sel yang berperan memodulasi transisi fase G1 menjadi fase S. ER- α juga menghambat tingkat P21 yang bertanggung jawab dalam penghentian siklus sel.^{8,9} ER- α diekspresikan pada lebih dari 70% sel kanker payudara, sedangkan pada sel normal hanya berkisar 10%.¹⁰

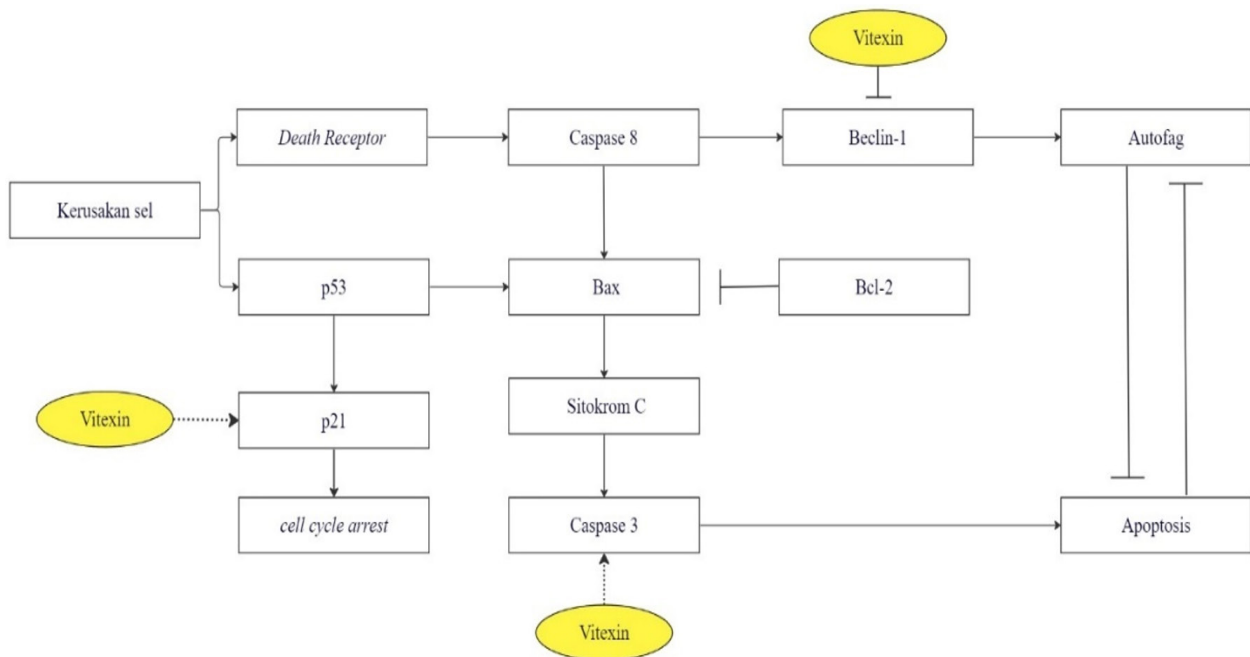
Apoptosis adalah kematian sel yang terprogram sebagai respons terhadap kerusakan DNA. Fungsi apoptosis salah satunya adalah menghancurkan sel-sel yang telah bermutasi. Hilangnya kemampuan apoptosis dapat meningkatkan kelangsungan hidup sel kanker dan memberikan lebih banyak waktu bagi sel kanker untuk bermutasi.¹¹ Regulasi apoptosis diatur oleh protein pro-apoptosis dan anti-apoptosis terutama dari keluarga Bcl-2 seperti Bax dan *Bcl-2-interacting mediator of cell death* (Bim) sebagai protein pro apoptosis dan Bcl-2 dan *Bcl-extra large* (Bcl-XL), sebagai protein antiapoptosis.¹² Penurunan rasio antara pro apoptosis protein dan antiapoptosis protein (Bax/Bcl-2) menjadi salah satu penyebab penurunan apoptosis pada sel kanker.^{13,14}

Ficus deltoidea

Ficus deltoidea berasal dari genus *Ficus*. Tanaman ini tersebar luas di negara-negara Asia Tenggara termasuk Malaysia, Indonesia, dan Thailand. *F.deltoidea* dikenal dengan nama Tabat Barito di Indonesia. Tanaman ini tersebar di Jawa Barat, Jawa Tengah, Sumatera, Kalimantan, dan Sulawesi.¹⁵ *F.deltoidea* adalah tumbuhan berupa semak yang dapat tumbuh setinggi 3 m. Daunnya berwarna hijau tua yang tersusun berselang-seling di sepanjang batangnya. Helaian daun kasar tebal yang sebagian besar berbentuk bulat telur, berukuran 1–25 kali 0,5–14 cm dengan bentuk segitiga. Bagian daun *F.deltoidea* merupakan salah satu bagian utama yang digunakan untuk terapi dan mengandung polifenol, triterpenoid, saponin dan tanin, serta sedikit mengandung alkaloid.¹⁶ Flavonoid, saponin dan alkaloid terutama terdapat pada batangnya, sedangkan buahnya mengandung triterpenoid, alkaloid, dan flavonoid.

Efek Anti Kanker *Ficus deltoidea*

Beberapa pengujian *in vitro* menunjukkan bahwa ekstrak daun dari *F.deltoidea* berbagai pelarut memiliki kemampuan untuk menghambat sel kanker. Kemampuan sampel menghambat sel kanker dapat diketahui dari nilai *inhibitory concentration* (IC₅₀). IC₅₀ adalah konsentrasi sampel uji yang dapat menyebabkan penghambatan terhadap 50% populasi



Gambar 1. Skema Mekanisme Aksi Vitexin pada Apoptosis

sel kanker. Satuan nilai IC_{50} dapat berupa *part per million* (ppm) yang biasa dinyatakan dalam $\mu\text{g/ml}$. *The United State National Cancer Institute* mengklasifikasikan kemampuan sitotoksik suatu sampel uji yaitu bila nilai <20 ppm, berarti sampel sangat sitotoksik. Bila sampel memiliki nilai IC_{50} 21-200 ppm berarti aktivitas sitotoksik sedang/moderat. Aktivitas sitotoksik sampel termasuk kategori lemah jika nilai IC_{50} 201-500 ppm dan tidak memiliki aktivitas bila $IC_{50} >500$ ppm.

Ekstrak etil asetat daun *F.deltoidea* menunjukkan aktivitas sitotoksik pada sel Lestari kanker payudara MCF-7 dan MDA-MB231. Sebuah studi membandingkan dua varietas *F.deltoidea* terhadap sel Lestari MCF-7, nilai IC_{50} dari varietas A adalah sebesar 52,82 ppm, sementara varietas B memiliki nilai IC_{50} sebesar 46,32 ppm. Varietas B juga memiliki aktivitas anti kanker terhadap sel Lestari MDA-MB231 dengan nilai IC_{50} sebesar 40,71 ppm.¹⁷ Ekstrak etil asetat *F.deltoidea* memiliki nilai IC_{50} kategori moderat karena berada pada rentang 20-200ppm.

Fraksi kloroform dari ekstrak metanol dua varietas *F.deltoidea* yaitu varietas *kunstleri* dan *angustifolia* menunjukkan efek sitotoksik pada sel lestari kanker prostat dengan nilai IC_{50} masing-masing 23 ppm (*F. deltoidea* var *angustifolia*) dan 29 ppm (*F. deltoidea* var *deltoidea*) untuk PC3 dan 19 dan 23 ppm untuk LNCaP.¹⁸ Ekstrak metanol *F.deltoidea* mempunyai nilai IC_{50} 178,1 ppm pada sel lestari MCF-7.¹⁹ Ekstrak etanol *F.deltoidea* *Human Ovarion Carcinoma Cell Line* memiliki nilai IC_{50} sebesar 143,03 ppm.²⁰

Mekanisme Anti Kanker Flavonoid yang Terkandung pada *Ficus deltoidea*

F.deltoidea mengandung banyak senyawa flavonoid seperti vitexin.²¹ Flavonoid merupakan senyawa fenolik yang banyak terdapat pada tanaman dan secara signifikan menunjukkan aktivitas antikanker secara *in vitro* maupun *in vivo*.^{22,23} Flavonoid mampu menurunkan proliferasi sel serta meningkatkan aktivitas apoptosis sel kanker payudara.²⁴ Vitexin merupakan penanda pada tanaman *F.deltoidea* yang menunjukkan efek sitotoksik pada sel kanker payudara, ovarium dan prostat dengan mekanisme menginduksi apoptosis.²⁵ Vitexin dapat menurunkan ekspresi *beclin-1* atau protein autofag (ATG)5 pada sel HCT-116DR. Hal ini menunjukkan bahwa vitexin dapat menginduksi apoptosis dengan menghambat autofagi.^{26,27} Pada sel lestari kanker paru-paru, vitexin dapat mempercepat

apoptosis dengan mengganggu sinyal PI3K/AKT/mTOR.^{28,29} Pada sel lestari HO8910 dan SKOV3, vitexin meningkatkan caspase 3. Vitexin juga dapat meningkatkan kadar P21 pada sel lestari HO8910 dan SKOV3 sehingga siklus sel berhenti.³⁰

Ringkasan

Ficus deltoidea dari studi literatur yang ada merupakan herbal dengan potensi sebagai anti kanker khususnya kanker payudara. Pengujian lebih lanjut diperlukan untuk mengetahui mekanisme aksi dari senyawa yang terkandung pada *Ficus deltoidea* terhadap karsinogenesis. Apigenin, luteolin dan vitexin merupakan senyawa dari *F.deltoidea* yang diduga bertanggung jawab terhadap aktivitas anti kanker.

Daftar Pustaka

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71(3):209–49.
2. WHO databases [database from internet]. Global Cancer Observatory. [cited 10 September 2023] Available from <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/360-indonesia-fact-sheets.pdf>. 2021.
3. Akhlaghi E, Lehto RH, Torabikhah M, Sharif Nia H, Taheri A, Zaboli E, et al. Chemotherapy use and quality of life in cancer patients at the end of life: an integrative review. *Health Qual Life Outcomes* 2020;18(1):332.
4. Suyatmi, Pesik RN. Optimizing the health benefit of Indonesian plant medicine for cancer treatment. *IOP Conf Ser Earth Environ Sci* 2021;824(1):012056.
5. Aumeeruddy MZ, Mahomoodally MF. Global documentation of traditionally used medicinal plants in cancer management: A systematic review. *South African Journal of Botany* 2021;138:424–94.
6. Gérard C, Goldbeter A. The balance between cell cycle arrest and cell proliferation: control by the extracellular matrix and by contact inhibition. *Interface Focus* 2014;4(3):20130075.
7. Feitelson MA, Arzumanyan A, Kulathinal RJ, Blain SW, Holcombe RF, Mahajna J, et al. Sustained proliferation in cancer: Mechanisms and novel therapeutic targets. *Semin Cancer Biol* 2015;35:S25–54.
8. Paterni I, Granchi C, Katzenellenbogen

- JA, Minutolo F. Estrogen receptors alpha (ER α) and beta (ER β): Subtype-selective ligands and clinical potential. *Steroids* 2014;90:13–29.
9. Hua H, Zhang H, Kong Q, Jiang Y. Mechanisms for estrogen receptor expression in human cancer. *Exp Hematol Oncol* 2018;7(1):24.
 10. Liu Y, Ma H, Yao J. ER α , a key target for cancer therapy: a review. *Onco Targets The* 2020;Volume 13:2183–91.
 11. Carneiro BA, El-Deiry WS. Targeting apoptosis in cancer therapy. *Nat Rev Clin Oncol* 2020;17(7):395–417.
 12. Li J, Yuan J. Caspases in apoptosis and beyond. *Oncogene* 2008;27(48):6194–206.
 13. Fulda S. Tumor resistance to apoptosis. *Int J Cancer* 2009;124(3):511–5.
 14. Neophytou CM, Trougakos IP, Erin N, Papageorgis P. Apoptosis deregulation and the development of cancer multi-drug resistance. *Cancers (Basel)* 2021;13(17):4363.
 15. Peniwidiyanti P, Irsyam ASD, Dewi AP, Hariri MR, Irwanto RR, Anshori Z Al. Newly recorded alien species of *Ficus* L. (Moraceae) in Java, Indonesia. *J Trop Biodivers Biotechnol* 2021;6(2):65313.
 16. Jamal NA. Chemical constituents from *Ficus deltoidea* var. *kunstleri* corner and its antidiabetic property. Malaysia: Universiti Pendidikan Sultan Idris; 2017.
 17. Abolmaesoomi M, Abdul Aziz A, Mat Junit S, Mohd Ali J. *Ficus deltoidea*: Effects of solvent polarity on antioxidant and anti-proliferative activities in breast and colon cancer cells. *Eur J Integr Med* 2019;28:57–67.
 18. Hanafi MMM, Afzan A, Yaakob H, Aziz R, Sarmidi MR, Wolfender JL, et al. In vitro pro-apoptotic and anti-migratory effects of *Ficus deltoidea* L. plant extracts on the human prostate cancer cell lines PC3. *Front Pharmacol* 2017;8.
 19. Ashraf K, Halim H, Lim SM, Ramasamy K, Sultan S. In vitro antioxidant, antimicrobial and antiproliferative studies of four different extracts of *Orthosiphon stamineus*, *Gynura procumbens* and *Ficus deltoidea*. *Saudi J Biol Sci* 2020;27(1):417–32.
 20. Akhir N. Cytotoxicity of aqueous and ethanolic extracts of *Ficus deltoidea* on human ovarian carcinoma cell line. *Br j med med res* 2011;1(4):397–409.
 21. Omar MH, Mullen W, Crozier A. Identification of proanthocyanidin dimers and trimers, flavone C-glycosides, and antioxidants in *Ficus deltoidea*, a Malaysian Herbal Tea. *J Agric Food Chem* 2011;59(4):1363–9.
 22. Hu Y, Gui Z, Zhou Y, Xia L, Lin K, Xu Y. Quercetin alleviates rat osteoarthritis by inhibiting inflammation and apoptosis of chondrocytes, modulating synovial macrophages polarization to M2 macrophages. *Free Radic Biol Med* 2019;145:146–60.
 23. Raina R, Hussain A, Sharma R. Molecular insight into apoptosis mediated by flavones in cancer (Review). *World Acad Sci J* 2.3;2020:6.
 24. Park MY, Kim Y, Ha SE, Kim HH, Bhosale PB, Abusaliya A, et al. Function and Application of Flavonoids in the Breast Cancer. *Int J Mol Sci* 2022;23(14):7732.
 25. Zhou Y, Liu YE, Cao J, Zeng G, Shen C, Li Y, et al. Vitexins, Nature-Derived Lignan Compounds, Induce Apoptosis and Suppress Tumor Growth. *Clinical Cancer Research* 2009;15(16):5161–9.
 26. Bhardwaj M, Cho HJ, Paul S, Jakhar R, Khan I, Lee SJ, et al. Vitexin induces apoptosis by suppressing autophagy in multi-drug resistant colorectal cancer cells. *Oncotarget* 2018;9(3):3278–91.
 27. Lorin S, Hamaï A, Mehrpour M, Codogno P. Autophagy regulation and its role in cancer. *Semin Cancer Biol* 2013;23(5):361–79.
 28. Liu X, Jiang Q, Liu H, Luo S. Vitexin induces apoptosis through mitochondrial pathway and PI3K/Akt/mTOR signaling in human non-small cell lung cancer A549 cells. *Biol Res* 2019;52(1):7.
 29. Liang C, Jiang Y, Sun L. Vitexin suppresses the proliferation, angiogenesis and stemness of endometrial cancer through the PI3K/AKT pathway. *Pharm Biol* 2023;61(1):581–9.
 30. Ma K, Wang K, Zhou Y, Liu N, Guo W, Qi J, et al. Purified vitexin compound 1 serves as a promising antineoplastic agent in ovarian cancer. *Front Oncol* 2021;11.

