

THE UTILIZATION OF ETHANOL EXTRACT OF THE SOURSOP LEAVES (*Annona muricata* L.) AS BREAST CANCER CHEMOPREVENTIVE

Karimah Ihda Husnayain, Asep Sukohar, Tiwuk Susantiningih
Faculty of Medicine, Universitas Lampung

Abstract

*The breast cancer is the highest incidence and causes of women mortality in the world. It is estimated every year that 12 million people suffering from the cancer and 7,6 million of them died. Cancer treatment includes surgery, radiotherapy and chemotherapy have more side effects. The preventions is needed to reduce the incidence of breast cancer. Then, a natural materials anticancer is needed as an alternative chemopreventive such as soursop (*Annona muricata* L.) which contains anticancer. The active substance in the soursop which is capable of acting as an anticancer is annonaceous acetogenins. Acetogenins in soursop leaves could selectively attack cancer cell growth. Acetogenins consist of active compounds that has cytotoxic activity which works by inhibiting the transport of adenosine triphosphate (ATP) in the mitochondria of breast cancer cells. The soursop leaf extract contains acetogenins as an anticancer agents that can prevent the growth of cancer cells that can not be controlled by the body's defense mechanism, so it can be concluded that the leaf extract of soursop can be used as an alternative chemopreventive against breast cancer. [J Agromed Unila 2014; 1(1):72-6]*

Keywords: *acetogenins, breast cancer, soursop (*Annona muricata* L.)*

Abstrak

Kanker payudara merupakan kanker dengan insidensi dan penyebab mortalitas terbanyak pada wanita di dunia. Diperkirakan setiap tahun, 12 juta orang di seluruh dunia menderita kanker dan 7,6 juta di antaranya meninggal dunia. Pengobatan kanker berupa pembedahan, radioterapi dan kemoterapi memiliki efek samping yang cukup besar. Perlu dilakukan tindakan pencegahan untuk menekan angka kejadian kanker payudara. Penggunaan bahan alami yang dapat digunakan sebagai alternatif pencegahan terhadap kanker payudara adalah tanaman sirsak (*Annona muricata* L.) yang mengandung antikanker. Zat aktif dalam tanaman sirsak yang mampu berperan sebagai antikanker adalah *annonaceous acetogenins*. *Acetogenins* dalam daun sirsak dapat bekerja secara selektif dalam menyerang pertumbuhan sel kanker. *Acetogenins* merupakan kumpulan senyawa aktif bersifat sitotoksik yang berkerja dengan menghambat transpor ATP pada mitokondria sel kanker payudara. Ekstrak daun sirsak mengandung *acetogenins* sebagai zat antikanker yang dapat membantu mencegah tumbuhnya sel kanker yang tidak dapat dikendalikan oleh mekanisme pertahanan tubuh, sehingga dapat disimpulkan bahwa ekstrak daun sirsak dapat dijadikan alternatif kemopreventif kanker payudara. [J Agromed Unila 2014; 1(1):72-6]

Kata Kunci: *acetogenins, kanker payudara, sirsak (*Annona muricata* L.)*

Pendahuluan

Kanker merupakan suatu proses *proliferasi* sel-sel di dalam tubuh yang tidak terkendali. Diperkirakan setiap tahun, 12 juta orang di seluruh dunia menderita kanker dan 7,6 juta di antaranya meninggal dunia. Jika tidak dikendalikan, pada tahun 2030 diperkirakan 26 juta orang akan menderita kanker dan 17 juta orang meninggal karena kanker.¹

Pengobatan pada kanker umumnya meliputi pembedahan, radioterapi, dan kemoterapi. Namun ketiga cara tersebut memiliki efek samping seperti perdarahan, infeksi berat, mual, muntah, kulit kering, rambut rontok dan sulit menelan.²

Agen kemopreventif lebih menjanjikan dibanding obat antikanker konvensional. Saat ini sudah terdapat

banyak agen antikanker konvensional yang umumnya berasal dari bahan sintesis, yang sengaja diproduksi untuk mengobati maupun mencegah penyakit kanker.³ Namun obat konvensional atau sitostatika ini selain harganya sangat mahal, juga bekerja tidak selektif, bahkan bersifat toksik pada sel normal, sehingga menimbulkan berbagai efek samping yang merugikan. Oleh karena itu perlu pendekatan lain berupa terapi kanker yang relatif aman dan terjangkau.⁴ Oleh karena itu penggunaan fitofarmaka sebagai agen kemopreventif dapat menjadi pilihan cara untuk mencegah terjadinya karsinogenesis.

● Kandungan daun sirsak (*Annona muricata L.*)

Tanaman sirsak (*Annona muricata L.*) memiliki kandungan seperti *acetogenins*, *flavonoid*, *terpenoid*, *phytosterol*, dan senyawa *polyphenol* yang memiliki efek antioksidan serta antikanker.^{5,6} Pada penelitian yang dilakukan Retnani dan Prajoko (2011), telah terbukti ekstrak daun sirsak dapat menghambat proses onkogenesis.⁷

Pada penelitian-penelitian sebelumnya yang menyatakan ekstrak daun sirsak memiliki kandungan *acetogenins*, *flavonoid*, *terpenoid*, *alkaloid*, *polifenol*, *saponin* dan *tanin* yang berperan sebagai antitumor, antimikroba, antiparasit dan antivirus.⁸ Akan tetapi penelitian mengenai kemampuan daun *Annona muricata L.* dalam menghambat karsinogenesis masih sangat terbatas. Hal ini patut disayangkan karena selain *acetogenins*, daun sirsak juga mengandung berbagai macam senyawa kimia lainnya seperti *alkaloid*, asam lemak, minyak esensial,

flavonoid, *saponin*, *triterpenoid*, *phytosterol* dan senyawa *polifenol* yang kemungkinan besar juga memiliki efek antikarsinogenesis.^{6,9}

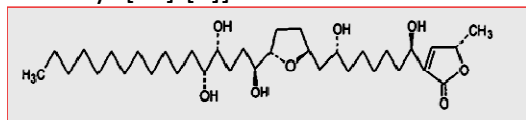
Selain itu *Annona muricata L.* juga memiliki kemampuan sebagai antioksidan, meskipun bukan antioksidan kuat. Senyawa *alkaloid*, *polifenol*, *saponin* dan *tanin* merupakan senyawa antioksidan yang dapat menangkal adanya radikal bebas pemicu tumbuhnya kanker di dalam tubuh.^{10,11}

Annonaceous acetogenins adalah senyawa fitokimia bersifat sitotoksik yang secara spesifik ditemukan pada tanaman dari keluarga *Annonaceae*. Pada tahun 1995-1996, Jerry Mc Laughlin PhD dari Purdue University, Indiana, Amerika Serikat dan Prof. Soelaksono dari Institut Teknologi Bandung dalam penelitiannya menemukan senyawa yang termasuk ke dalam *annonaceous acetogenins* dari daun dan batang pohon sirsak.¹²

Senyawa *annonaceous acetogenins* merupakan kumpulan senyawa aktif yang mempunyai sifat sitotoksik di dalam tubuh dan berkerja dengan menghambat transpor ATP (*adenosine triphosphate*). Senyawa ini memiliki 350 senyawa turunan yang ditemukan pada keluarga *Annonaceae*. Beberapa senyawa turunan *acetogenins* adalah *annopentocin-A*, *muricatocins A*, *muricatocins B*, *annonacin A*, *trans-isoannonacin*, *annonacin-10-one* dan *muricatocin*. Sebanyak 82 senyawa ditemukan dalam tanaman sirsak.¹²

Senyawa *annonaceous acetogenins* merupakan senyawa fitokimia yang memiliki gugus *fenol*. Salah satu struktur dari senyawa *acetogenins* yaitu *annopentocin-A* (Gambar 1). *Annopentocin-A* memiliki rumus molekul $C_{35}H_{64}O_8$ dengan

synonyms 2(5H) - Furanone, 3 - (2,8 - dihydroxy - 9 - [tetrahydro - 5 - (1,4,5-trihydroxyheptadecyl) -2-furanyl]nonyl)-5-methyl-[2S]-[2]].¹³



Gambar 1. Struktur Annonopentocin A.¹³

- **Potensi senyawa acetogenins pada daun sirsak (*Annona muricata L.*) sebagai kemopreventif kanker payudara**

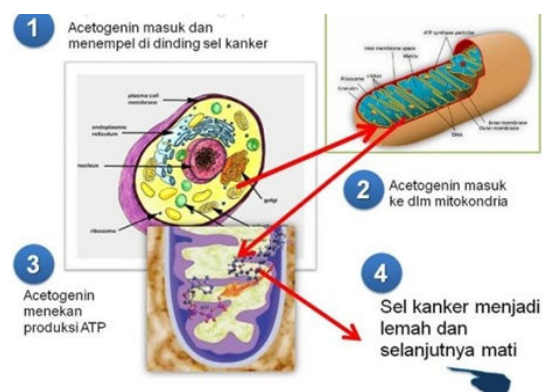
Senyawa *acetogenins* dapat bersifat toksik sebagai zat racun, maupun sebagai zat yang dapat menghambat dan menghentikan pertumbuhan sel-sel kanker dan tumor. Dalam pertumbuhannya sel kanker membutuhkan banyak energi, dengan demikian, pertumbuhan dan perkembangan kanker akan membutuhkan banyak ATP.³

Acetogenins merupakan inhibitor kuat dari kompleks I mitokondria atau *NADH dehidrogenase*. Senyawa turunan asam lemak ini akan mengakibatkan penurunan produksi ATP yang akan menyebabkan kematian sel kanker dengan cara memicu terjadinya aktivasi jalur apoptosis yang dipicu oleh TNF α serta mengaktifkan gen p53 yang dapat menghentikan siklus sel untuk mencegah terjadinya proliferasi tak terkendali.⁷

Senyawa *acetogenins* yang masuk ke dalam tubuh akan menempel pada dinding sel dan secara selektif berfungsi sebagai perusak ATP di dinding mitokondria. Mitokondria merupakan organ tempat dihasilkannya energi dalam bentuk ATP. Sel kanker membutuhkan banyak energi untuk berkembang, sedangkan sumber energi dalam sel berkurang dan bahkan

terhenti, maka sel kanker akan berhenti membelah dan selanjutnya akan mati. Senyawa ini secara selektif menyerang sel yang tumbuh abnormal dengan energi besar. Sel-sel normal yang butuh energi relatif rendah dalam pertumbuhannya tidak menjadi target dari senyawa *acetogenins*.^{14,15}

Senyawa *acetogenins* akan menghambat ATP yang menjadi sumber energi bagi sel kanker. Sel kanker tumbuh secara tidak normal. Sel membelah diri begitu cepat. Keadaan ini membutuhkan energi yang sangat besar. Setiap 2-5 jam sel kanker membelah diri, sedangkan sel normal membutuhkan waktu jauh lebih lama. Butuh waktu 7-14 hari sel normal untuk dapat membelah diri. Di sini senyawa *acetogenins* berperan sebagai inhibitor sumber energi untuk pertumbuhan sel kanker. Kekurangan energi menyebabkan sel tidak dapat membelah. Sel kanker gagal untuk berkembang. Pada akhirnya sel kanker akan mati (Gambar 2).^{7,13}



Gambar 2. Mekanisme kerja *acetogenins* daun sirsak.¹³

- **Metode ekstraksi daun sirsak (*Annona muricata L.*)**

Metode ekstraksi yang digunakan adalah metode maserasi karena tidak menggunakan suhu yang

tinggi sehingga senyawa aktif pada daun sirsak tidak hilang. Selain itu, metode maserasi lebih ekonomis karena tidak dilakukan penggantian pelarut dengan pelarut yang selalu baru. Maserasi adalah metode perendaman. Syarat utama pada maserasi adalah tersedianya waktu kontak yang cukup antara pelarut dan jaringan yang diekstraksi.^{14,16}

Penyaringan zat aktif yang dilakukan dengan cara merendam serbuk simplisia dalam cairan penyaring yang sesuai selama tiga hari pada temperatur kamar terlindung dari cahaya, cairan penyaring akan masuk ke dalam sel melewati dinding sel. Isi sel akan larut karena adanya perbedaan konsentrasi antara larutan di dalam sel dengan di luar sel. Larutan yang konsentrasinya tinggi akan terdesak keluar dan diganti oleh cairan penyaring dengan konsentrasi rendah. Peristiwa tersebut berulang sampai terjadi keseimbangan konsentrasi antara larutan di luar sel dan di dalam sel. Selama proses maserasi dilakukan pengadukan dan penggantian cairan penyaring setiap hari. Endapan yang diperoleh dipisahkan dan filtratnya dipisahkan.⁸



Gambar 3. Proses ekstraksi dengan metode maserasi.¹⁶

Penelitian yang dilakukan oleh Hermawan dan Laksono (2013), menjelaskan bahwa interaksi yang paling berpengaruh dalam ekstraksi daun sirsak adalah dengan menggunakan metode maserasi.¹⁶ Berat daun sirsak sebanyak 7 gram, dengan pengeringan, dan waktu ekstraksi selama 2 hari. Pelarut yang digunakan adalah etanol dengan volume 200 mL dan pada temperatur 28°C (Gambar 3).

Simpulan

Ekstrak daun sirsak mengandung zat antikanker yang dapat membantu mencegah tumbuhnya sel kanker yang tidak dapat dikendalikan oleh mekanisme pertahanan tubuh. Senyawa yang berperan sebagai antikanker adalah *annonaceous acetogenins*. Ekstrak daun sirsak diperoleh dengan ekstraksi menggunakan metode maserasi dengan berat daun 7 gram, dilakukan pengeringan, dan dengan waktu ekstraksi yang dibutuhkan selama 2 hari. Pelarut yang digunakan adalah etanol dengan volume 200 mL pada temperatur 28°C (temperatur ruangan). Perlu dilakukan penelitian mengenai pengolahan daun sirsak dengan metode yang lebih mudah untuk diaplikasikan seperti infusa.

Daftar pustaka

1. World Health Organization. Preventing chronic disease: a vital investment: WHO global report. Switzerland: WHO Press; 2005.
2. Pertiwi AS, Susantiningsih T, Fiana DN, Carolia N. The effect of giving soursop leaves (*Annona Muricata L.*) extract to lung histopathology appearance on female rats induced by carcinogen 7,12 dimethylbenz[α]anthracene (DMBA). Majority. 2014; 3(3):9–17.
3. Kakizoe, T. Chemoprevention of cancer focusing on clinical trial. Jpn J Clin Oncol. 2003; 33(9):421–42.

4. Tringali C, penyunting. Bioactive compound from natural sources, isolation, characterization and biological properties. London: CRC Press. 2003. hlm. 161–8.
5. Setiyadi B, Susantiningsih T, Apriliana E, Windarti I. The chemopreventive effects of extracts compare with infuse of soursop leaves (*Annona muricata L.*) in breast tissue of female sprague-dawley rats induced by DMBA. Majority. 2014; 3(2):39–47.
6. Adewole SO, Ojewole JAO. Protective effects of *Annona muricata L.* (annonaceae) leaf aqueous extract on serum lipid profiles & oxidative stress in hepatocytes of streptozotocintreated diabetic rats. Afr J Tradit Complement Altern Med. 2009; 6(1):30–41.
7. Retnani V, Prajoko YP. Pengaruh suplementasi ekstrak daun *Annona muricata* terhadap kejadian displasia epitel kelenjar payudara tikus Sprague dawley yang diinduksi 7,12 dimethylbenz[a]anthracene [skripsi]. Semarang: Universitas Diponegoro; 2011.
8. Wijaya M. Ekstraksi annonaceous acetogenin dari daun sirsak (*Annona muricata*) sebagai senyawa bioaktif antikanker [skripsi]. Depok: Universitas Indonesia; 2012.
9. De Sousa OV, Vieira GD, de Jesus RG de Pinho J, Yamamoto CH, Alves MS. Antinociceptive and anti-inflammatory activities of the ethanol extract of *Annona muricata L.* leaves in animal models. Int J Mol Sci. 2010; 11(5):2067–78.
10. Baskar R, Kumar TS, Rajeswari V. In vitro antioxidant studies in leaves of annona species. Indian J Exp Biol. 2007; 45(5):480–5.
11. Hamizah S, Roslida AH, Fezah O, Tan KL, Tor YS, Tan CI. Chemopreventive potential of *Annona muricata L.* leaves on chemically-induced skin papillomagenesis in mice. Asian Pac J Cancer Prev. 2012; 13(6):2533–9
12. Kim GS, Zeng L, Alali F, Rogers LL, Wu FE, McLaughlin JL, et al. Two new mono-tetrahydrofuran ring acetogenins, annomuricin-E and muricapentocin from the leaves of *Annona muricata*. J Nat Prod. 1998; 61(4):432–6.
13. Herliana E, Rifai N. Khasiat dan manfaat daun sirsak menumpas kanker. Jakarta: Trans Media; 2011. hlm. 11–5
14. Rachmani EPN, Suhesti TS, Widiastuti R, Aditiyono. The breast of anticancer from leaf extract of *Annona muricata* againts cell line in T47d. International Journal of Applied Science and Technology. 2012; 2(1):157–7
15. Bilqistiputri F, Susantiningsih T, Mustofa S, Windarti I. Chemopreventive effects of soursop leaves (*Annona muricata L.*) infusion in ductal epithelial breast tissue in female Sprague-dawley rats induced by 7,12 dimethylbenz(a)anthracene (DMBA). Majority. 2014; 3(2):74–82.
16. Hermawan GP, Laksono H. Ekstraksi daun sirsak (*Annona Muricata L.*) menggunakan pelarut etanol. J Teknologi Kimia dan Industri. 2013; 2(2):111–5.