

Aktivitas Buah Makasar (*Brucea javanica* (L.) Merr.) sebagai Antikanker

Christopher P.P. Pandiangan
Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Kanker merupakan salah satu penyebab kematian utama di seluruh dunia. Kanker paru, kanker hati, kanker perut, kanker kolorektal, dan kanker payudara adalah penyebab terbesar kematian akibat kanker setiap tahunnya. Penggunaan ramuan tumbuh-tumbuhan sebagai pengobatan tradisional saat ini mulai banyak peminatnya. Dalam hal ini, ekstrak buah Makasar (*Brucea javanica* (L.) Merr.) memiliki kandungan yang bermanfaat yang berpotensi sebagai antikanker. Ekstrak buah Makasar mengandung alkaloid brucamarine, yatanine, glikosida, brucealin, yatanoside A dan B, kosamine, fenol bruceenol, dan *bruceolic acid*. Penelitian sebelumnya menyatakan bahwa buah Makasar mempunyai kandungan fitokimia yang mempunyai aktivitas kemopreventif maupun antiproliferatif dengan mekanisme pemacuan diferensiasi sel dan apoptosis. Dari mekanisme tersebut, dimungkinkan bahwa senyawa-senyawa tersebut berpotensi untuk dikembangkan dalam terapi pendamping (kombinasi) obat antikanker konvensional untuk meningkatkan sensitivitas sel kanker, menghindari resistensi obat, serta menurunkan resiko toksisitas. [J Agromed Unila 2015; 2(2):113-117]

Kata kunci: antikanker, antiproliferatif, *Brucea javanica*, kemopreventif

Makasar Fruit (Brucea javanica (L.) Merr.) Activity as Anticancer

Abstract

Cancer is one the leading causes of death in worldwide. Lung cancer, liver cancer, stomach cancer, colorectal cancer, and breast cancer is the biggest cause of cancer deaths each year. The use of herbs as a traditional medicine today began much demand. In this case, the extract of buah Makasar (Brucea javanica (L.) Merr.) contains useful as anticancer potential. Makasar fruit extract consists of alkaloids brucamarine, yatanine, glycosides, brucealin, yatanoside A and B, kosamine, phenol bruceenol, and bruceolic acid. Previous studies stated that Makasar fruit had a phytochemical content which had antiproliferative and chemopreventive activity by pacing the mechanisms of cell differentiation and apoptosis. From the mechanism, it is possible that these compounds have the potential to be developed inco-therapy (combination) of conventional anticancer drugs to increase the sensitivity of cancer cells, avoiding drug resistance, and reduce the risk of toxicity. [J Agromed Unila 2015; 2(2):113-117]

Keywords: anticancer, antiproliferative, *Brucea javanica*, cemopreventif

Korespondensi: Christopher P.P. Pandiangan | Jl Dr. Soetomo no 56 28 Purwosari Metro Utara | HP 081278133153
e-mail :christoper.pratama@gmail.com

Pendahuluan

Kanker merupakan penyakit dengan penyebab *multifactor* yang terbentuk dalam jangka waktu yang lama dan mengalami kemajuan melalui stadium yang berbeda-beda.¹ Faktor nutrisi merupakan salah satu aspek yang sangat penting, yang kompleks dan sangat dikaitkan dengan proses patologis kanker. Secara umum total asupan berbagai lemak (yaitu tipe yang berbeda-beda dari makanan yang berlemak) bisa dihubungkan dengan peningkatan insiden beberapa kanker utama misalnya kanker payudara, kolon, pro stat, ovarium, endometrium, dan pankreas.^{2,3} Di samping itu obesitas juga meningkatkan risiko untuk kanker dan aktivitas fisik merupakan determinan utama dari

pengeluaran energi akan mengurangi risiko.⁴ Kanker yang disebabkan infeksi virus seperti virus hepatitis B, hepatitis C, dan virus human papilloma berkontribusi terhadap 20% kematian akibat kanker di negara berpenghasilan rendah dan menengah. Lebih dari 60% kasus baru dan sekitar 70% kematian akibat kanker di dunia setiap tahunnya terjadi di Afrika, Asia, dan Amerika Tengah dan Selatan. Diperkirakan kasus kanker tahunan akan meningkat dari 14 juta pada 2012 menjadi 22 juta dalam dua dekade berikutnya. Secara nasional prevalensi penyakit kanker pada penduduk semua umur di Indonesia tahun 2013 sebesar 1,4% atau diperkirakan sekitar 347.792 orang. Provinsi D.I. Yogyakarta memiliki prevalensi tertinggi untuk penyakit

kanker, yaitu sebesar 4,1%. Berdasarkan estimasi jumlah penderita kanker Provinsi Jawa Tengah dan Provinsi Jawa Timur merupakan provinsi dengan estimasi penderita kanker terbanyak, yaitu sekitar 68.638 dan 61.230 orang.⁵

Penggunaan ramuan tumbuh-tumbuhan sebagai pengobatan tradisional saat ini mulai banyak peminatnya. Hal ini karena pengobatan dengan ramuan tradisional lebih murah dan mudah didapatkan. Kandungan senyawa kimia dari tumbuhan yang memiliki bioaktivitas umumnya terdapat sebagai metabolit sekunder seperti alkaloid, triterpen dan steroid, saponin, tanin dan lain-lain.^{6,7}

Isi

Penyakit kanker adalah penyakit yang timbul akibat pertumbuhan tidak normal sel jaringan tubuh yang berubah menjadi sel kanker. Kanker paru, hati, perut, kolorektal, dan kanker payudara adalah penyebab terbesar kematian akibat kanker setiap tahunnya.⁵ Kanker merupakan penyakit dengan karakteristik adanya gangguan atau kegagalan mekanisme pengaturan multiplikasi pada organisme multiseluler sehingga terjadi perubahan perilaku sel yang tidak terkontrol. Perubahan tersebut disebabkan adanya perubahan atau transformasi genetik, terutama pada gen-gen yang mengatur pertumbuhan, yaitu protoonkogen dan gen penekan tumor. Sel-sel yang mengalami transformasi terus-menerus berproliferasi dan menekan pertumbuhan sel normal.⁸ Kanker merupakan salah satu penyakit dengan angka kematian yang tinggi. Lebih dari 30% dari kematian akibat kanker disebabkan oleh lima faktor risiko perilaku dan pola makan seperti indeks massa tubuh tinggi, kurang konsumsi buah dan sayur, kurang aktivitas fisik, penggunaan rokok, dan konsumsi alkohol berlebihan.⁵

Salah satu tumbuhan yang berpotensi memiliki kemampuan antikanker adalah buah Makasar (*Brucea Javanica* (L) Merr.). Buah Makasar memiliki habitat tumbuh liar di hutan, terkadang ditanam sebagai tanaman pagar. Tanaman ini dapat tumbuh hingga 500 meter di atas permukaan laut. Klasifikasi buah Makasar, yaitu Kingdom *Plantae*, Subkingdom *Tracheobionta*, Super Divisi *Spermathopyta*, Divisi *Magnoliophyta*, Kelas *Magnoliopsida* (berkeping dua/dikotil), Subkelas *Rosidae*,

Ordo *Sapindales*, Famili *Simaroubaceae*, Genus *Brucea*, Spesies *Brucea javanica* (L.) Merr. Buah Makasar memiliki batang berkayu berbentuk bulat, terdapat bintik-bintik dengan warna putih kotor. Daun buah Makasar berupa daun majemuk lonjong, agak lanset, tepi bergerigi, ujung runcing dengan ukuran panjang 3,5-11 cm, lebar 1,5-5 cm dan berwarna hijau. Bunga buah Makasar majemuk, berbentuk malai, tangkai berbentuk silindris, dengan ukuran panjang 10-60 cm, berwarna kehijauan. Daun kelopak bunga buah Makasar berbentuk lonjong dengan panjang kurang lebih satu cm berwarna hijau kekuningan, benang sari banyak, dan mahkota merah. Buahnya berbentuk bulat dan hitam. Biji buah Makasar berbentuk bulat dan berwarna putih. Pada akar berjenis akar tunggang dengan warna putih kotor. Buah Makasar dapat diperbanyak dengan biji.^{9,7}



Gambar 1. Tanaman Buah Makasar (*Brucea javanica* (L.) Merr)⁹

Buah Makasar mengandung alkaloid (brucamarine, yatanine), glikosida (brucealin, yatanoside A dan B, kosamine), dan fenol (brucenol, bruceolic acid). Bijinya mengandung brusatol dan brusein A, B, C, E, F, G, dan H. Daging buahnya mengandung minyak lemak, asam oleat, asam linoleat, asam stearat, dan palmitoleat. Buah dan daunnya mengandung saponin dan tannin.⁹

Senyawa fenol merupakan senyawa kimia yang berpotensi sebagai aktivitas antioksidan, tetapi adanya aktivitas antioksidan tidak harus disebabkan oleh senyawa fenol, melainkan senyawa triterpena pentasiklik, vitamin C, zat warna seperti klorofil, senyawaan sulfur, ataupun nitrogen.¹⁰ Adanya aktivitas antioksidan juga didukung oleh golongan senyawa yang berperan dalam uji fitokimia. Flavonoid dapat bertindak sebagai antioksidan dengan cara menangkap radikal.

Kadar total fenol memiliki hubungan yang kuat dengan aktivitas antioksidan.¹¹ Hasil tersebut dinyatakan bahwa aktivitas antioksidan disebabkan oleh kandungan total fenol dari suatu tanaman. Adanya kandungan fenol maupun flavanoid yang memiliki sifat antioksidan terdapat pada buah Makasar dapat berpotensi sebagai antikanker.¹²

Buah Makasar berpotensi sebagai agen kemopreventif karena mengandung senyawa-senyawa yang telah diteliti memiliki sifat sitotoksik. Dilaporkan bahwa 3 turunan quassinoid dari buah Makasar yaitu desmetil-brusatol, desmetil-bruceantinoside A, dan butil ester dari bruceoside D memiliki efek penghambatan terhadap aktivasi Epstein-Barr virus (EBV). Turunan quassinoid tersebut bertindak sebagai antitumor promoter. Quassinoid dan alkaloid dari buah Makasar juga dilaporkan memiliki efek sitotoksik terhadap sel kanker yang telah mengalami resistensi multiobat (*multidrug resistance*).¹³

Dilaporkan juga bahwa bruceantin mampu menginduksi terjadinya diferensiasi sel dan apoptosis.¹⁴ Metabolit sekunder yang berbeda, brusatol, juga dilaporkan dapat memacu diferensiasi sel leukemia.¹⁵ Dari penelitian-penelitian tersebut dapat diketahui bahwa berbagai senyawa yang diisolasi dari buah Makasar memiliki potensi sebagai kemopreventif dengan mekanisme pemacuan diferensiasi sel dan apoptosis. Dari kedua mekanisme yang telah diteliti tersebut, dimungkinkan bahwa senyawa-senyawa tersebut berpotensi untuk dikembangkan dalam terapi pendamping (kombinasi) obat antikanker konvensional seperti doxorubicin untuk meningkatkan sensitivitas sel kanker, menghindari resistensi obat serta menurunkan resiko toksisitas.^{14,15}

Buah Makasar memiliki kandungan brusein A. Brusein A merupakan quassinoid golongan triterpen yang berperan sebagai antikanker.^{16,17} Sebagai antikanker, senyawa brusein-A memiliki kemampuan berikatan dengan DNA sehingga memengaruhi gen c-Myc dan yang dapat menginduksi apoptosis. Selain itu, senyawa brusein A juga dapat menghambat *nuclear factor kappa B* (NF- κ B). Dengan demikian dapat dikatakan bahwa ekstrak buah Makasar memiliki aktivitas sebagai antiproliferatif maupun proapoptosis terhadap karsinoma. Efek sitotoksik ekstrak buah Makasar dapat menyebabkan

fragmentasi DNA sehingga menyebabkan apoptosis.¹⁸⁻²⁰

Tabel 1. Komponen Kimia Buah Makasar (*B. javanica*)²¹

No	Senyawa Kimia	Hasil Uji
1	Alkaloid	+
2	Flavonoid	+
3	Saponin	+
4	Tanin	+
5	Kuinon	-
6	Steroid/triterpen	+
7	Kumarin	-

Keterangan:

+ : mengandung senyawa yang diuji

- : tidak mengandung senyawa yang diuji

Berdasarkan tabel komponen kimia buah Makasar (Tabel 1) dan penjelasan mengenai senyawa fitokimia yang dimilikinya, buah Makasar berpotensi memiliki kemampuan antikanker dengan kandungan yang berperan adalah alkaloid, flavonoid, dan triterpen. Pada kandungan triterpen salah satu turunannya yang berperan penting sebagai antikanker adalah brusein A.

Penelitian yang dilakukan di Fakultas Kesehatan Masyarakat dan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Diponegoro dengan menggunakan biji buah Makasar sebagai bahan uji coba dijelaskan bahwa kandungan brusein A yang terdapat pada biji buah Makasar menunjukkan aktivitas antikanker pada sel HeLa.²¹ Sel HeLa merupakan salah satu jenis sel kanker yang banyak diderita wanita di seluruh dunia. Sel HeLa merupakan turunan dari sel epitel leher rahim (serviks) manusia yang dikembangbiakkan secara *in vitro*.²² Penelitian ini menggunakan metode imunositokimia yang bertujuan untuk menganalisis ekspresi induksi gen p53 pada sel HeLa. Sel yang memiliki protein p53 positif menunjukkan terdapat inti atau sitoplasma ternoda warna coklat, sedangkan yang protein p53 negatif akan berwarna ungu. Dari hasil uji sitotoksitas Brusein A terhadap sel HeLa nilai IC50 diperoleh sebesar 76,4 mg/ml. Dari pengamatan ekspresi protein p53 pada sel HeLa oleh pewarnaan imunositokimia, dapat dilihat bahwa Bruceine A dapat meningkatkan ekspresi p53 protein HeLa sel sebesar 44,3%. Dari hasil penelitian tersebut, dapat disimpulkan bahwa kandungan brusein A dari biji buah Makasar mempunyai aktivitas

antikanker yang menghambat mekanisme proliferasi sel HeLa dengan mengaktivasi gen supresor tumor, yaitu p53.²¹

Penelitian di Fakultas Pertanian dan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung juga sependapat, yaitu brusein A memiliki aktivitas antiproliferasi sel kanker. Penelitian tersebut dilakukan untuk menentukan aktivitas antiproliferasi senyawa brusein A terhadap sel kanker payudara T47D secara *in vitro*. Brusein A didapatkan setelah diisolasi dari buah Makasar dan struktur senyawa yang diperoleh dielusai dengan spektroskopi data. Aktivitas antikanker diamati sebagai antiproliferasi terhadap sel kanker payudara T47D. Antiproliferasi diuji dengan penambahan sulfo rodamin B pada media kultur sel. Masing-masing sumbu mengandung 30.000 sel yang diberikan brusein A dengan variasi 10 konsentrasi antara lain 0,04 µg/mL, 0,08 µg/mL, 0,16 µg/mL, 0,31 µg/mL, 0,63 µg/mL, 1,25 µg/mL, 2,5 µg/mL, 5 µg/mL, 10 µg/mL, dan 20 µg/mL selama 72 jam. Hasil penelitian menunjukkan bahwa nilai IC50 (*inhibitor concentration* 50) brusein A terhadap sel T47D memberikan efek antiproliferasi sebesar 0,54 µg/mL dengan cisplatin 0,43 µg/mL sebagai kontrol positif. Dengan demikian, brusein-A mempunyai aktivitas antiproliferasi.²³

Penelitian lain dilakukan di Fakultas Farmasi Universitas Pancasila dan Universitas Gadjah Mada yang membuktikan buah Makasar memiliki aktivitas kemopreventif. Penelitian ini menggunakan fraksi n-butanolik (FB) dari supernatan hasil fermentasi isolat kapang endofit 1.2.11 yang diisolasi dari buah Makasar. Fraksi tersebut diprediksi mengandung metabolit sekunder yang dihasilkan oleh buah Makasar telah diidentifikasi mengandung turunan bruceosin dan canthin-6-one. FB dari supernatan hasil fermentasi isolat kapang endofit 1.2.11 penekanan viabilitas sel dan pemacuan apoptosis sel MCF-7 yang resisten terhadap doxorubicin. Viabilitas sel pada perlakuan tunggal FB dan diperkirakan adanya penemuan efek yang sinergis dari kombinasi FB-doxorubicin dilihat pada doxorubicin maupun perlakuan kombinasi keduanya. Fraksi butanoid dan doxorubicin menunjukkan penekanan viabilitas sel MCF-7 dengan IC50 berturut-turut 48 µg/mL dan 148 nM. Keduanya mampu memacu apoptosis pada IC50. Sinergisme FB-doxorubicin terlihat dari

nilai CI (<0,9) dan penguatan insidensi apoptosis pada sel MCF-7. Sel MCF-7 merupakan salah satu model sel kanker payudara memiliki karakteristik resisten agen kemoterapi yang banyak digunakan dalam penelitian.²⁴

Ringkasan

Penyakit kanker merupakan salah satu penyebab kematian utama di seluruh dunia. Salah satu tanaman yang berpotensi sebagai antikanker adalah buah Makasar (*Brucea javanica* (L) Merr) yang mengandung fitokimia yang memiliki aktivitas kemopreventif maupun antiproliferasi dengan mekanisme pemacuan diferensiasi sel dan apoptosis. Kandungan yang berperan adalah flavonoid, alkaloid, triterpen, flavonoid seta brusein A.

Dalam hal ini bagian yang diambil sebagai sampel penelitian untuk mengetahui efektifitas buah Makasar terhadap sel kanker yaitu bahan yang didapat dari isolasi buah Makasar sebagai contoh adalah fraksi n-butanolik (FB) dari supernatan hasil fermentasi isolat kapang endofit 1.2.11 dan kandungan brusein A yang terdapat pada biji buah Makasar.

Berdasarkan hasil penelitian-penelitian sebelumnya kandungan yang terdapat dalam buah Makasar yang sudah di ujicoba ke berbagai sampel menunjukkan adanya pengaruh yang cukup signifikan terhadap sampel.

Simpulan

Buah Makasar (*Brucea javanica* (L) Merr) memiliki kandungan fitokimia yang dapat berfungsi kemopreventif dan proliferasi sel kanker.

Daftar Pustaka

1. Bonita R, de Courten, Dwyer T, Leowski J. Surveillance of risk factors for non communicable disease. Geneva: WHO; 2001.
2. Weisburger JH. Lifestyle health and disease prevention: the underlying mechanisms. Eur J Cancer Prev 2002; 11(Suppl 2):S1-7.
3. Kritchevsky D. Diet and cancer: what's next? J Nutr. 2003; 133:3827S-3829S.
4. Key TJ, Schatzkin A, Willett WC, Allen NE, Spencer EA, Travis RC, et al., Diet,

- nutrition and the prevention of cancer. *Public Health Nutr.* 2004; 7:187-200.
5. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Situasi penyakit kanker. Jakarta: Kemenkes RI; 2015.
 6. Chen M, Chen R, Wang S, Tan W, Hu Y, Peng X, et al., Chemical components, pharmacological properties, and nanoparticulate delivery systems of *Brucea javanica*. *Int J Nanomedicine.* 2012; 8:85–8.
 7. Peng H, Thomas W. *Brucea javanica*. *Flora China.* 2008; 45:103–4.
 8. Warshawsky S, Landolph JR. Molecular carcinogenesis and the molecular biology of human cancer. Edisi ke-1. Boston: Taylor & Francis Group ; 2006.
 9. Damayanti D. 431 jenis tanaman penggempur aneka penyakit. Edisi ke-1. Jakarta: PT Agromedia Pustaka; 2008.
 10. Khamsah SM, Akowah G, Zhari I. Antioxidant activity and phenolic content of *Orhophon stamineus* benth from different geographical origin. *J Sust Sci Management.* 2006; 1:14-20.
 11. Pokorny J, Yanishlieva N, Gordon M. Antioxidant in food. New York: CRC Press; 2001.
 12. Widyastuti N. Pengukuran aktivitas antioksidan dengan metode cuprac, DPPH, dan frap serta korelasi dengan fenol dan flavonoid pada enam tanaman. Bogor: Institut Pertanian Bogor; 2010.
 13. Rahman S, Fukamiya N, Tokuda H, Nishino H, Tagahara K, Lee K, Okano M, et al., Three new quassinoid derivatives and related compounds as antitumor promoters from *Brucea javanica*. *Bulletin Chemical Society Japan.* 1999; 72(4):751-6.
 14. Cuendet M, Christov K, Lantvit DD, Deng Y, Hedayat S, Helson L, et al., Multiple myeloma regression mediated by bruceantin. *Clinical Cancer Researc.* 2004; 10:1170-9.
 15. Mata-Greenwood E, Cuendet M, Sher D, Gustin D, Stock W, Pezzuto JM, et al., Brusatol-mediated induction of leukemic cell differentiation and G(1) arrest is associated with down-regulation of c-myc. *Leukimia.* 2002; 16(11):2275-84.
 16. Yang LH, Shi WJ, Zhao XQ. Research progress on the anti-tumor effect of *Brucea javanica*. *J Mudanjiang Univ.* 2010; 31(5):65-7.
 17. Lau ST, Lin ZX, Zhao M, Leung PS. *Brucea javanica* fruit induces cytotoxicity and apoptosis in pancreatic adenocarcinoma cell lines. *Phytother Res.* 2008; 22(4):477–86.
 18. Lou GG, Yao HP, Xie LP. *Brucea javanica* oil induces apoptosis in T24 bladder cancer cells via upregulation of caspase-3, caspase-9, and inhibition of NF-kappaB and COX-2 expressions. *Am J Chin Med.* 2010; 38(3):613–24.
 19. Kim JA, Lau EK, Pan L, de Blanco EJC. NF-κB inhibitors from *brucea javanica* exhibiting intracellular effects on reactive oxygen species. *Anticancer Res.* 2010; 30(9):3295–300.
 20. Praptiwi, Chairul, Harapini M. Uji efektivitas ekstrak etanol buah makasar (*brucea javanica* (L) merr.) terhadap plasmodium berghei secara in vivo pada mencit. Bogor: Puslit Biologi-LIPI; 2009.
 21. Sutiningsih D, Purwantisari S. Anticancer activity of bruceine a Isolated from the seeds of *brucea javanica* on hela cell [prosiding]. 2nd Asean Academic Society Conference (AASIC): international conference of pharmaceutical, medical, and health sciences (ICPMHS); 2013.
 22. Djajanegara I, Wahyudi P. Pemakaian sel heLa dalam uji sitotoksitas fraksi kloroform dan etanol ekstrak daun *Annona squamosa*. *J Ilmu Kefarmasian Indonesia.* 2009; 7(1):7–11.
 23. Subeki, Muhartono. Senyawa brusein-A dari buah makasar (*Brucea javanica* (L.) Merr.) sebagai antiproliferasi terhadap sel kanker payudara T47D. *Jur Teknol Has Pertanian.* 2015; 47(1):22–7.
 24. Kumala S, Puji E, Meiyanto E. Fraksi n-butanolik kapang endofit buah makasar meningkatkan efek apoptosis doxorubusin pada sel MCF-7. *Majalah Farmasi Indonesia.* 2009; 20(1):42–7.