

**POTENSI EKSTRAK DAUN *ANNONA MURICATA L.* DAN *CATHARANTUS ROSEUS*
SEBAGAI SENYAWA ANTI-KANKER DENGAN METODE ULTRASONIKASI
NANOPARTIKEL**

Nigel Arkanitia

XI Olimpiade

nigel.arkanitia@gmail.com

Amanda Charlendita Wibisono

XI Olimpiade

amandawibisono32@gmail.com

Emut Sisoati, S.Pd., M.Pd.

Abstrak

Di Indonesia, terdapat jumlah kasus baru kanker kolorektal mencapai 30.017 atau 8,6% dari jumlah total (Globocan, 2018). Pencegahan dan pengobatan kanker akan lebih optimal dengan memanfaatkan tanaman sekitar untuk mendukung kemandirian obat nasional. Dari latar belakang tersebut, peneliti menguji potensi ekstrak daun *Annona muricata L.* dan *Catharanthus roseus* sebagai senyawa anti-kanker dengan metode ultrasonikasi nanopartikel untuk membantu menurunkan angka kejadian kanker kolorektal. Pendekatan dari penelitian ini merupakan pendekatan eksperimental dengan metode deskriptif kuantitatif. Berdasarkan hasil uji, daun *Annona muricata L.* dan *Catharanthus roseus* memiliki kandungan senyawa alkaloid dan triterpenoid untuk anti kanker dan dapat dinanopartikelkan hingga 160.8 nm. Kajian *In Silico* membuktikan senyawa *Annona muricata L.* dan *Catharanthus roseus* berpotensi menghambat proliferasi protein EGFR pemicu kanker kolorektal.

Kata kunci : kanker kolorektal, *Annona muricata*, *Catharanthus roseus*, anti-kanker, *In silico*.

Abstract

In Indonesia, there are 30,017 new cases of colorectal cancer or 8.6% of the total number (Globocan, 2018). Cancer prevention and treatment will be more optimal by utilizing local plants to support national drug independence. Against this background, the researchers tested the potential of *Annona muricata L.* and *Catharanthus roseus* leaves extract as anti-cancer compounds using the nanoparticle ultrasonication method to help reduce the incidence of colorectal cancer. The approach of this research is an experimental approach with a quantitative descriptive method. Based on the test results, the leaves of *Annona muricata L.* and *Catharanthus roseus* contain alkaloid and triterpenoid compounds for anti-cancer and can be nanoparticles up to 160.8 nm. The *In Silico* study proved that the compounds *Annona muricata L.* and *Catharanthus roseus* have the potential to inhibit the proliferation of the EGFR protein that triggers colorectal cancer.

Keywords: colorectal cancer, *Annona muricata*, *Catharanthus roseus*, anti-cancer, *In silico*.

PENDAHULUAN

Latar Belakang

Sistem pencernaan merupakan salah satu sistem yang paling penting dalam tubuh manusia. Cleveland Clinic menyatakan bahwa sistem pencernaan memiliki fungsi utama mengubah makanan menjadi nutrisi yang dibutuhkan tubuh. Nutrisi tersebut di antaranya, diperlukan untuk proses perkembangan, perbaikan sel tubuh, termasuk sebagai sumber energi sehari-hari.

Namun demikian, jika sistem pencernaan terganggu oleh penyakit seperti kanker kolorektal, dalam jangka panjang akan berakibat fatal bagi sistem pencernaan dan hidup manusia. Kanker kolorektal adalah kanker yang tumbuh di usus besar (kolon) atau di bagian paling bawah usus besar yang terhubung ke anus (rektum).

Di Indonesia, salah satu kanker tertinggi kedua pada pria adalah kanker kolorektal dengan jumlah kasus baru kanker kolorektal mencapai 30.017 atau 8,6% dari jumlah total, sedangkan di dunia, kanker kolorektal diperkirakan menduduki peringkat keempat jenis kanker terbanyak (Globocan, 2018). Data WHO memperkirakan ada 1.849.518 kasus baru kanker kolorektal dan 880.792 kematian terkait kanker kolorektal pada tahun 2018. Studi terbaru menemukan bahwa negara berkembang, khususnya di Asia, insiden kanker cenderung meningkat. Tingkat kejadian kanker seperti paru-paru dan kolorektal di beberapa negara Asia telah melampaui negara-negara Barat.

Pencegahan dan pengobatan kanker akan lebih optimal jika dilakukan dengan memanfaatkan tanaman sekitar. Pemanfaatan potensi tanaman lokal akan mendorong kemandirian obat nasional sebagai salah satu tujuan konvensi kesehatan nasional Indonesia. Survei yang dilakukan menunjukkan bahwa tanaman *Annona muricata* L dan *Catharanthus roseus* banyak ditemukan sebagai tanaman

pagar atau kebun.

Suatu studi menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun *Annona muricata* L. memiliki potensi untuk menjadi bahan terapi kanker payudara berdasarkan hasil uji *in vivo* menggunakan tikus putih (*Rattus norvegicus*) (Rasyidah, 2019). Sementara itu, *Catharanthus roseus* merupakan salah satu tanaman yang dikenal dengan baik di Ayurveda karena efek antitumor, anti-diabetes, anti-mikroba, antioksidan dan antimutageniknya (Mishra dan Verma, 2017).

Dengan demikian, untuk menurunkan angka kejadian kanker kolorektal, peneliti melakukan studi dan penelitian berkaitan pengobatan kanker kolorektal dengan menguji potensi ekstrak daun *Annona muricata* L. dan *Catharanthus roseus* sebagai Senyawa Anti-kanker dengan Metode Ultrasonikasi Nanopartikel.

Rumusan masalah

1. Apa komposisi ekstrak daun *Annona muricata* dan *Catharanthus Roseus* sehingga bisa mendeteksi potensinya sebagai bahan senyawa antikanker untuk membantu menurunkan angka kejadian kanker kolorektal?
2. Bagaimana kualitas ultrasonikasi nanopartikel ekstrak daun *Annona muricata* dan *Catharanthus Roseus* sehingga diharapkan dapat meningkatkan potensinya sebagai bahan senyawa antikanker untuk membantu menurunkan angka kejadian kanker kolorektal?
3. Bagaimana analisis efektivitas senyawa *Annona muricata* dan *Catharanthus Roseus* yang memiliki potensi sebagai bahan senyawa antikanker untuk membantu menurunkan angka kejadian kanker kolorektal?

Tujuan

1. Mengetahui komposisi ekstrak daun *Annona muricata* dan *Catharanthus Roseus* sehingga bisa mendeteksi potensinya sebagai bahan senyawa antikanker untuk membantu menurunkan angka kejadian kanker kolorektal.
2. Membuat dan menguji kualitas ultrasonikasi nanopartikel ekstrak daun *Annona muricata* dan *Catharanthus Roseus* sehingga diharapkan dapat meningkatkan potensinya sebagai bahan senyawa antikanker untuk membantu menurunkan angka kejadian kanker kolorektal.
3. Menganalisis efektivitas senyawa *Annona muricata* dan *Catharanthus Roseus* yang memiliki potensi sebagai bahan senyawa antikanker untuk membantu menurunkan angka kejadian kanker kolorektal.

Manfaat

- Membantu masyarakat menemukan alternatif senyawa anti-kanker berbahan alami termodifikasi metode ultrasonikasi nano-partikel.
- Membantu instansi dan tenaga kesehatan untuk menghambat pertumbuhan sel dan menurunkan angka kejadian kanker kolorektal.
- Mendapatkan lebih banyak wawasan tentang pembuatan senyawa antikanker berbahan dasar alami termodifikasi metode ultrasonikasi nanopartikel.

METODE

Metode

Metode yang digunakan merupakan metode deskriptif kuantitatif yang terdiri dari analisis kualitas ultrasonikasi nanopartikel ekstrak daun *Annona muricata* dan *Catharanthus Roseus* melalui uji PSA; analisis komposisi ekstrak daun *Annona muricata*

dan *Catharanthus Roseus* melalui uji fitokimia dan FTIR; serta efektivitas senyawa *Annona muricata* dan *Catharanthus Roseus* sebagai bahan senyawa antikanker secara in silico.

Alat dan Bahan

- Alat : grinder, spatula, gelas ukur, bejana kaca, tabung reaksi, alat uji FTIR, alat ultrasonikasi, PSA, rotary vacuum evaporator, perangkat computer.
- Bahan : daun sirsak, daun tapak dara, aquades, tween 80, etanol 96%.

Waktu dan Tempat

- **Waktu:** Oktober 2022 - Januari 2023 (4 Bulan
- **Tempat:** Laboratorium SMA N 3 Semarang Laboratorium Kimia Universitas Negeri Semarang (UNNES), Laboratorium Fisika Universitas Negeri Semarang (UNNES), Laboratorium Biologi Universitas Negeri Semarang (UNNES) , Rumah peneliti.

HASIL DAN PEMBAHASAN

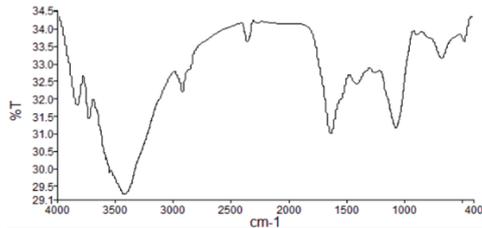
Hasil Uji Fitokimia dan FTIR

NO	Parameter	Hasil	Metode
1	Alkaloid	+	Wagner
2	Steroid	+	Lieberman Burchard
3	Triterpenoid	+	Lieberman Burchard
4	Flavonoid	+	Wilstater
5	Fenolik	+	FeCl ₃ 5%
6	Saponin	+	Forth

Tabel 1. Hasil Uji Fitokimia

Ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* L.) dan daun tapak dara (*Catharanthus roseus*) dicampur. Ekstrak ini lalu diuji fitokimia untuk diketahui keberadaan kandungan alkaloid, steroid, terpenoid, flavonoid, fenolik, dan saponin. Dari hasil, didapatkan hasil positif untuk semua parameter yang diuji. Namun demikian, dari hasil analisis ini, belum

dapat diketahui secara pasti jenis senyawa yang ada pada ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* L.) dan daun tapak dara (*Catharanthus roseus*), sehingga kemudian dilakukan uji FT-IR.



Gambar 1. Grafik Hasil Uji FTIR

Analisis FT-IR dilakukan untuk menentukan gugus fungsi primer ekstrak. Ada beberapa gugus fungsi seperti gugus -OH (3842.14 cm⁻¹), NH (3423.11 cm⁻¹), C = C (1633.72 cm⁻¹), C-O (1067.52 cm⁻¹), dan C-H (673.91 cm⁻¹). Luas spektrum yang lebih luas ditemukan pada komposisi senyawa OH dan gugus fungsi N-H. Hal ini menunjukkan tingginya kadar alkaloid. Disamping itu, ditemukan juga gugus fungsi C = C, C-O, dan C-H sebagai gugus yang lumayan mendominasi. Hal ini menunjukkan adanya triterpenoid yang cukup tinggi.

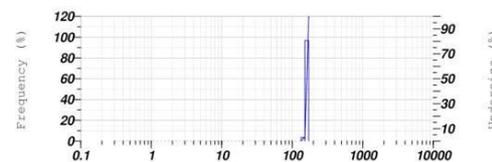
Studi literatur menunjukkan bahwa senyawa metabolit sekunder dari *Annona muricata* yang diduga dapat melakukan aktivitas antikanker adalah atherosperminine dan argentinine (Pieme dkk., 2014). Kedua senyawa ini adalah jenis dari alkaloid, sehingga seiring dengan hasil FTIR diatas. Sementara itu, pada *Catharanthus roseus*, senyawa yang berperan untuk membantu mekanisme pertahanan diri manusia adalah vinblastine, dan asam ursolic (Yu dkk., 2013). Keduanya merupakan senyawa alkaloid dan triterpenoid, sehingga sesuai dengan hasil FTIR diatas.

Senyawa	Golongan	Struktur kimia
Argentinine	Alkaloid	
Atherosperminine	Alkaloid	
Vinblastine	Alkaloid	
Asam ursolic	Terpenoid	

Tabel 2. Spesifikasi Fitokimia

Berdasarkan uji fitokimia, FTIR dan juga literatur, maka keempat senyawa tersebut dipilih untuk diuji dan dikaji secara *in silico* dengan protein target Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR).

Hasil Analisis Ukuran Partikel



Gambar 2. Grafik Analisis Nanopartikel

Campuran ekstrak diproses ultrasonikasi nanopartikel. Ultrasonikasi nanopartikel bertujuan agar senyawa yang terkandung tidak mudah rusak jika dipanaskan dan mudah terserap tubuh karena ukuran partikel yang berukuran nano. Kuantitas nanopartikel diuji dengan *particle size analyzer* (PSA) dan didapatkan diameter nanopartikel 160.8 nm. Hasil ini terbilang baik untuk penghantaran obat yang

berkisar antara 50-300 nm (Emy, 2022). Pengantaran baik disini berarti senyawa dapat sampai menuju target sel kanker untuk kemudian membantu penghambatan pertumbuhan sel tersebut, tanpa menjadi rusak atau terdegrasi selama perjalanan menuju sel target.

Hasil Analisis Docking Molekuler

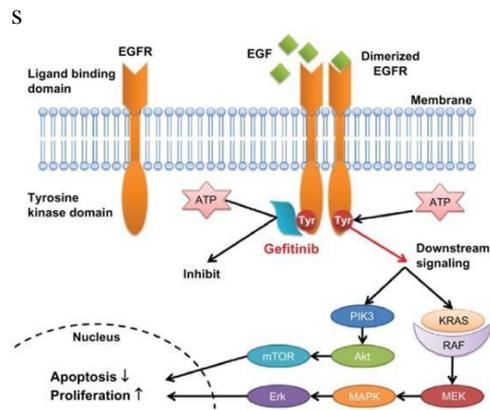
NO	SENYAWA	BINDING AFFINITY (kcal/mol)	ASAM AMINO	GAMBA
1	Argentinine	-8.6	Val726, Ala743, Leu844, Leu718, Thr854, Asp855.	
2	Atherosperminine	-8.4	Val726, Ala743, Leu844, Leu718, Thr854, Asp855.	
3	Ursolic acid	-9.0	Val726, Leu844, Phe723, Cys797, Arg841, Arg803, Asp800.	
4	Vinblastine	-4.6	Val726, Leu718, Leu792, Phe795, Asp800, Cys797, Gly719, Glu804, Ser720, Lys728, Lys745.	
5	Gefitinib	-8.8	Val726, Ala743, Leu844, Leu718, Lys745, Met790, Asn842.	

Tabel 3. Binding Affinity Senyawa

Protein EGFR memiliki binding sites dengan asam amino Val726, Ala743, Leu844, Val843, Val845, Leu798, Thr903, Leu907, Met766, Leu777, His835, Phe856, dan Asp896. Senyawa argentinine, atherosperminine, asam ursolic, dan vinblastine dapat terikat ketika kode asam amino yang sama saling melekat dan mengeluarkan skor binding affinity. Semakin kecil skor binding affinity maka semakin kuat

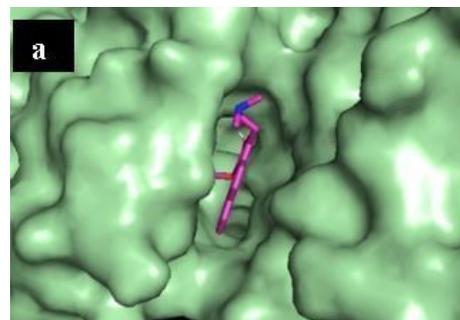
ikatan antar molekulnya. Warna kuning pada tabel menunjukkan asam amino aktif yang berikatan.

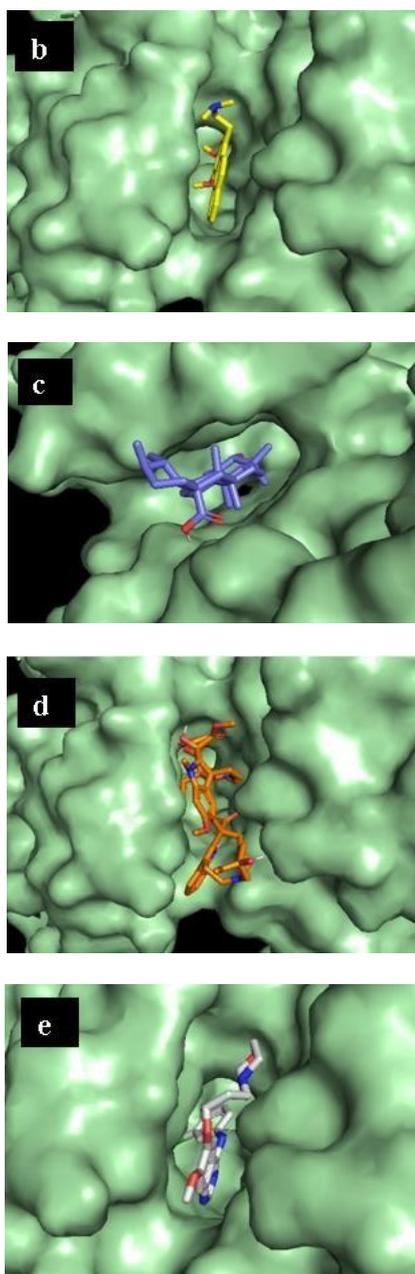
Dari analisis tabel 3. didapatkan ikatan terkuat adalah protein EGFR dengan asam ursolic yang lebih kuat dari kontrol obat gefitinib dan ikatan terlemah pada vinblastine dengan protein EGFR dengan skor ikatan -4.6 kcal/mol. Protein EGFR yang telah melekat dengan senyawa atherosperminine, argentinine, dan asam ursolic akan terhambat proliferasinya sebagaimana ketika menempel pada control obat, gefitinib. Kajian in silico ini dapat membuktikan potensi ekstrak sirsak (*Annona muricata L.*) dan tapak dara (*Catharantus roseus*) sebagai anti kanker kolorektal dengan protein target EGFR yang ditargetkan dengan jalur persinyalan sebagai berikut.



Gambar 3. Jalur Persinyalan Protein EGFR (sumber : research gate)

Hasil Visualisasi Docking Molekuler





Gambar 4. Visualisasi 3D Protein EGFR dengan Senyawa (dari a-e : Argentinine, Atherosperminine, Asam Ursolic, Vinblastine dan Gefitinib).

Protein EGFR memiliki cekungan dan tunnel sebagai tempat penempelan senyawa. Senyawa yang dapat masuk dan melekat pada cekungan atau tunnel akan memiliki ikatan yang cenderung kuat seperti pada substrat argentinine, atherosperminine, asam ursolic,

vinblastine, dan gefitinib (gambar a-c dan e). Senyawa yang menempel di permukaan akan cenderung memiliki ikatan yang lemah. Hal ini disebabkan permukaan protein memiliki kandungan air lebih tinggi yang menyebabkan permukaannya licin dan senyawa vinblastine sulit terikat, ditunjukkan pada gambar 4.. Namun, adanya substrat vinblastine tersebut dapat menutup tunnel dan cekungan sehingga menghalangi masuknya substrat lain yang kemungkinan menyebabkan proliferasi protein EGFR.

KESIMPULAN DAN SARAN

Kesimpulan

Berdasarkan data uji kandungan, uji PSA, dan analisis docking molekuler, maka dapat ditarik kesimpulan sebagai berikut.

- 1) Analisis FTIR mengkonfirmasi bahwa ekstrak yang digunakan mengandung alkaloid dan triterpenoid. Lebih lanjut, diketahui bahwa daun sirsak mengandung alkaloid argentinine dan atherosperminine, sementara tapak dara memiliki kandungan asam ursolic yang tergolong triterpenoid dan vinblastine yang tergolong alkaloid.
- 2) Hasil analisis nanopartikel menunjukkan diameter partikel 160.8 nm yang berdasarkan literatur sesuai untuk sistem penghantaran obat.
- 3) Analisis docking molekuler menunjukkan bahwa senyawa atherosperminine dan argentinine dari daun sirsak, serta asam ursolic dari daun tapak dara berpotensi menggantikan kerja kontrol obat gefitinib untuk menghambat proliferasi protein EGFR penyebab kanker

kolorektal, sedangkan pelekatan vinblastine dari tapakdara dapat menghambat dan menutup saluran dari masuknya zat lain.

Saran

Adapun saran untuk penelitian ini adalah sebagai berikut.

- 1) Perlu dilakukan uji lanjutan secara *in vitro*, untuk mengetahui permeabilitas sel kanker kolorektal terhadap senyawa ekstrak daun sirsak dan tapak dara.
- 2) Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut sesuai standarisasi obat, agar senyawa ekstrak daun sirsak dan tapak dara dapat dijadikan obat untuk mendukung kemandirian obat nasional.

DAFTAR PUSTAKA

- Cholifah, W. N., Yulianingsih, & Sagita, S. M. (2018). Pengujian Black Box Testing Pada Aplikasi Action & Strategy Berbasis Android Dengan Teknologi Phonegap. *Jurnal String Vol. 3 No.2*, 206-210.
- Fajriyati, A. F., Anwar, S., & Kusmiyati, F. (2022). Aplikasi Ekstrak Daun Tapak Dara (*Catharanthus roseus* L.) Terhadap Pertumbuhan dan Morfologi Tanaman Bawang Daun (*Allium fistulosum* L.). *Jurnal Ilmiah Pertanian*, 29-37.
- Herlina, T. (2009). Senyawa Antikanker dari Dadap Ayam (*Erythrina variegata*). *Artikel Penelitian*, 1-4.
- Mishra, J.N. and Verma, N.K., 2017. A brief study on *Catharanthus roseus*: A review. *Intern J Res Pharmacy Pharmaceut Sci*, 2(2), pp.20-23.
- Moghadamtousi, S. Z., Fadaeinasab, M., Nikzad, S., Mohan, G., Ali, H. M., & Kadir, H. A. (2015). *Annona muricata* (Annonaceae): A Review of Its Traditional Uses, Isolated Acetogenins and Biological Activities. *International Journal of Molecular Science*, 15626-15649.
- Penyami, Y., Hartono, M., Angkasa, M. P., Aprilia, S., & Rohmah, M. N. (2021). Complementary and Alternative Medicine (CAM) Pada Anak Dengan Leukimia (Literature Review). *Jurnal Lintas Keperawatan*, 1-10.
- Pieme, C.A., Kumar, S.G., Dongmo, M.S., Moukette, B.M., Boyoum, F.F., Ngogang, J.Y. and Saxena, A.K., 2014. Antiproliferative activity and induction of apoptosis by *Annona muricata* (Annonaceae) extract on human cancer cells. *BMC complementary and alternative medicine*, 14(1), pp.1-10.
- Puspitasari, M. L., Wulansari, T. V., Widyaningsih, T. D., Maligan, J. M., & Nugrahini, N. I. (2016, Januari). Aktivitas Antioksidan Suplemen Herbal Daun Sirsak (*Annona muricata* L.) Dan Kulit Manggis (*Garcinia mangostana* L.):Kajian Pustaka. *Jurnal Pangan dan Agroindustri Vol. 4 No 1 p.283-290*, 1-6.
- Rabbaniyah, F., 2015, Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Jambu Biji (*Psidium guajava*

- Linn.*) terhadap Peningkatan Trombosit pada Pasien Demam Berdarah Dengue. Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung, 91-96.
- Rasyidah, R., 2019. STUDI ETNOBOTANI DAN AKTIVITAS FARMAKOLOGI EKSTRAK DAUN SIRSAK (*Annona Muricata L.*). Klorofil: Jurnal Ilmu Biologi dan Terapan, 3(1), pp.10-14.
- Rosdiani, A.M., 2015, Efek Ekstrak Daun Pepaya (*Carica Papaya L*) Sebagai Larvasida Terhadap Larva Nyamuk *Culex Sp*, Karya Tulis Akhir, University of Muhammadiyah Malang.