JURNAL FARMASI SAINS DAN KOMUNITAS, November 2012, hlm. 104-107 Vol. 9 No. 2
ISSN : 1693-5683

REVIEW: PELUANG MAHKOTA DEWA SEBAGAI ANTIKANKER

PHEBE HENDRA

Fakultas Farmasi Universitas Sanata Dharma Yogyakarta

Abstract: *In order to be used in formal health care systems, medicinal plants have to be safe and display promising pharmacological effects. Mahkota dewa is well known as a traditional medicine in Indonesia. In folk medicine, its fruits and leaves are used to relief cancer, impotency, hypoglycemic, hypotensive, antirheumatic, liver and kidney disorders and skin disorders. According to pharmacology and toxicology studies especially on cytotoxic effects, mahkota dewa has anticancer activity. However, further studies will be required to establish the cell target for anticancer treatment.*

Key words: *mahkota dewa, anticancer, cytotoxic*

1. Pendahuluan

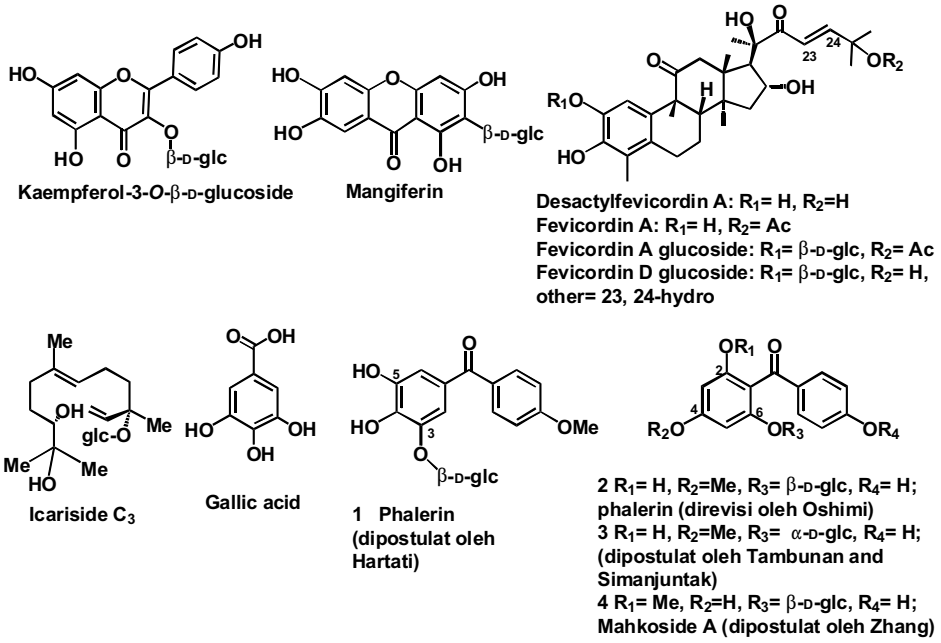
Penggunaan bahan alam terutama dari tumbuh-tumbuhan sebagai obat telah dikenal secara turun-temurun oleh masyarakat Indonesia. Hal ini dapat dilihat dari banyak produk ramuan tradisional yang beredar di pasaran. Salah satu tanaman yang sempat menjadi popular dan sampai saat ini masih digunakan adalah mahkota dewa. Mahkota dewa dengan nama latin *Phaleria macrocarpa* (Scheff.) Boerl., yang termasuk dalam familia Thymelaceae, merupakan tanaman asal Papua. Saat ini tanaman mahkota dewa telah menyebar hampir ke seluruh Indonesia. Khasiat tanaman mahkota dewa antara lain untuk mengobati kanker, impotensi, hipoglikemia, hipotensi, antirematik, gangguan hati dan ginjal, penyakit kulit (Harmanto, 2002; Winarto, 2003).

Analisis data ilmiah mengenai kandungan, khasiat dan keamanan mahkota dewa mutlak dilakukan dalam upaya pemanfaatannya dalam sistem pelayanan kesehatan formal. Penelitian praklinik dari mahkota dewa telah banyak dilakukan. Pada tulisan ini akan dipaparkan penelitian praklinik dari mahkota dewa, terkait dengan aktivitasnya sebagai sitotoksik dan antikanker. Hasil analisis ini diharapkan dapat merangsang pemanfaatan mahkota dewa sebagai obat antikanker di masa mendatang.

2. Kandungan Kimia

Dari berbagai hasil penelitian isolasi yang telah dilakukan, dilaporkan 4 derivat benzofenon telah diisolasi dari mahkota dewa (Gambar 1). Tahun 2004 2,4',6-trihidroksi-4-metoksibenzofenon 2-*O*-β-D-glukopiranosida (benzofenon **2**) diisolasi dari fraksi etil asetat ekstrak etanol mahkota dewa oleh Hakim dkk. Adapun benzofenon **2** telah diisolasi dari *Gnidia involucrata* (Thymelaceae) oleh Ferrari dkk. (2000). Kesamaan struktur dimungkinkan karena berasal dari famili yang sama, Thymelaceae.

Hartati dkk. (2005) melaporkan keberadaan 3,4,5-trihidroksi- 4'-metoksi-benzofenon 3-*O*-β-D-glukopiranosida (phalerin, yang dipostulatkan sebagai benzofenon **1**) dalam ekstrak methanol daun mahkota dewa, yang mempunyai aktivitas sitotoksik. Tambunan dan Simanjuntak (2006) melaporkan senyawa antioksidan, 2,4',6-trihidroksi-4-metoksibenzofenon 2-*O*-α-D- glukopiranosida (benzofenon **3**, merupakan bentuk α-glukopiranosida dari benzofenon 2) yang diisolasi dari ekstrak *n*-butanol dari mahkota dewa pada tahun 2006. Pada tahun yang sama, 2,4,4'-trihidroksi-6-metoksibenzofenon 2-*O*-β-D-gluko-



Gambar 1. Struktur senyawa yang dilaporkan dalam mahkota dewa

piranosida (mahkoside A, yang dipostulatkan sebagai benzofenon **4**) dilaporkan telah diisolasi dari tanaman yang sama oleh Zhang dkk. (2006).

Pada tahun 2008, Oshimi dkk. melaporkan isolasi benzofenon **2** dari mahkota dewa dan melakukan revisi struktur phalerin, yang dipostulatkan sebagai benzofenon **1** oleh Hartati dkk., sebagai benzofenon **2**. Dari penelitian sintesis derivat benzofenon dan isolasi daun maupun daging buah mahkota dewa disimpulkan bahwa pada mahkota dewa hanya mengandung 1 benzofenon glukopiranosida yaitu 2,4',6-trihidroksi- 4-metoksi-benzofenon 2-*O*-β-D-glukopiranosida (benzofenon **2**) (Hendra dkk., 2009).

Bagian lain dari tanaman ini mengandung mangiferin, kaemferol 3-*O*-β-D-glukopiranosida, asam dodekanoik, asam palmitat, etil stearat, icarisida C_3, asam galat, derivat 29-*norcucurbitacin*, lignan, saponin, tanin (7,8,10-12). Saufi dkk. (2008) mengisolasi lignan berupa pinoresinol, larikiresinol dan matairesinol dari berbagai bagian mahkota dewa.

Mak dkk. (2006) melaporkan apigenin sebagai senyawa antiprofilerase yang efektif yang dimediasi oleh reseptor estrogen β. Babcook dan Gupta (2012) melaporkan apigenin dapat memodulasi *insulin-growth factor (IGF) axis* untuk menginduksi pertumbuhan apoptosis pada model invivo dan invitro kanker prostate. Adapun senyawa isolasi mahkota dewa berupa kaemferol 3-*O*-β-D-glukopiranosida merupakan analog dengan apigenin. Berdasarkan penelitian dari apigenin dan pendekatan struktur kimia tsb., maka peluang mahkota dewa untuk digunakan sebagai antikanker sangat besar.

Biji mahkota dewa dilaporkan mengandung protein sejenis *ribosome-inactivating protein* (RIPs). *Ribosome-inactivating protein* merupakan sekelompok protein toksik yang mempunyai aktivitas RNA-glycosidase dengan kemampuan menghambat sistesis protein pada mamalia (Sismindari, 2004). Dengan adanya aktivitas tersebut, maka biji mahkota dewa menjadi kandidat yang potensial dalam terapi kanker.

3. Aktivitas Sitotoksik dan Antikanker

Ekstrak *n*-heksana, etil asetat dan air dari mahkota dewa menunjukkan toksisitas terhadap *Artemia salina* (Sunardi dkk., 2006). Hal ini juga didukung oleh derivat 29-

norcucurbitacin dari mahkota dewa, desasetilfevicordin A, fevicordin A, fevicordin A glukosid dan fevikordin D glucosid yang memberikan efek toksik terhadap *Artemia salina* (Kurnia dkk., 2008). Penelitian toksisitas terhadap *Artemia salina* ini merupakan skrining awal untuk senyawa sitotoksik, yang lebih lanjut dapat dikembangkan sebagai senyawa antikanker. Berdasarkan pendekatan hubungan kuantitatif struktur aktivitas (HKSA) dilaporkan fevikordin diprediksikan mempunyai aktivitas sebagai antikanker payudara (Muchtaridi dkk., 2011).

Ekstrak akuadem, ekstrak air panas dan ekstrak etanol daging buah mahkota dewa mampu menghambat aktivitas enzim tirosin kinase lebih besar dari genistein (kontrol positif). Penghambatan ekstrak daging buah mahkota dewa tehadap aktivitas enzim tirosin kinase sebagai enzim pengatur pertumbuhan sel-sel dalam tubuh manusia, menunjukkan adanya potensi dari tanaman tersebut untuk digunakan sebagai obat antikanker (Iswantini dkk., 2006).

Uji aktivitas antitumor menggunakan sel murin leukemia P-388 menunjukkan nilai KI_{50} isolat benzofenon, fraksi etil asetat dan ekstrak etanol mahkota dewa berturut-turut >100; 67,0; 92,5 μg/ml (Hakim dkk., 2004). Hartati dkk (2005) melaporkan senyawa isolasi dari ekstrak metanol daun mahkota dewa berupa senyawa benzofenon mempunyai aktivitas sitotoksik terhadap *myeloma cell line* (NS-1) dengan KI_{50} 83 μg/mL atau 1,9 X 10^{-1} mM. Berdasarkan nilai KI_{50} terlihat bahwa fraksi etil asetat memberikan penghambatan aktivitas sel murin leukemia P-388 yang paling bagus dibandingkan bentuk ekstrak maupun isolat benzofenon, ditunjukkan dengan nilai KI_{50} yang paling kecil. Senyawa benzofenon dari mahkota dewa memberikan aktivitas sitotoksik terhadap *myeloma cell line* yang baik daripada sel murin leukimia P-388.

Kintoko dan Pihie (2009) melaporkan efek antiproliferasi ekstrak metanol mahkota dewa terhadap *human cell line*, HM3KO dengan KI_{50} sebesar 14,80 ± 0,78 μg/ml sehingga kemungkinan dapat digunakan sebagai agen kemopreventif untuk kanker kulit melanoma.

Fraksi etil asetat ekstrak kloroform kalus mahkota dewa yang mengandung senyawa alkaloid dan terpenoid, dapat menghambat pertumbuhan sel HeLa dengan KI_{50} sebesar 439,5 μg/mL (Da'i dkk., 2006). Ekstrak kloroform buah mahkota dewa mempunyai efek proliferase terhadap sel kanker payudara T47D dengan KI_{50} 103,03 μg/ml dan memicu terjadinya proses apoptosis (Nurulita dan Siswanto, 2007). Hasil di atas menunjukkan bahwa ekstrak kloroform memberikan efek sitotoksik yang lebih baik daripada fraksi etil asetat ekstrak kloroform. Namun perlu diperhatikan bahwa target masing-masing senyawa sitotoksik mempunyai selektivitas yang berbeda.

Tjandrawinata dkk. (2010) melaporkan DLBS1425, ekstrak yang sudah distandarisasi dari buah mahkota dewa mempunyai aktivitas antiproliferasi dan menginduksi apoptosis pada cel kanker, MDA-MB-231 dan MCF-7. Selain itu DLBS1425 juga menunjukkan aktivitas antiinflamasi dan antiangiogenesis, yang berpeluang untuk pencegahan dan atau pengobatan pada kanker payudara. Asam galat merupakan antioksidan alami yang terdapat dalam buah mahkota dewa menunjukkan aktivitas penghambatan proliferasi sel pada sejumlah sel kanker dan menginduksi apoptosis pada sel kanker esophagus, bukan pada sel non-kanker (Faried dkk., 2007).

Dari uraian penelitian-penelitian terkait dengan aktivitas sitotoksik yang telah dilakukan terlihat bahwa pada ekstraksi dengan tingkat polaritas yang berbeda (air, metanol, etanol dan kloroform) menunjukkan aktivitas sitotoksik pada sel kanker yang berbeda. Hal ini berarti prospek pengembangan mahkota dewa dalam pengobatan antikanker sangat besar.

4. Kesimpulan

Mahkota dewa sebagai obat tradisional telah digunakan secara luas oleh masyarakat Indonesia. Dari uraian di atas, maka prospek

pengembangan mahkota dewa dalam pengobatan antikanker sangat besar. Namun masih perlu dilakukan kajian mendalam hingga dapat ditemukan sel target yang paling unggul dari mahkota dewa.

Semoga paparan di atas dapat bermanfaat bagi kita semua, khususnya dalam pengembangan obat alam.

Daftar Pustaka

Babcook dan Gupta, Apigenin: a promising anticancer agent for the modulation of the Insulin-like Growth Factor (IGF) axis in prostate cancer. Biomedical Research 2012; 23: 55-68

Da'i M, Ahwan, Saifudin A. Uji sitotoksik fraksi etil asetat ekstrak kloroform kalus Phaleria macrocarpa (Scheff.) Boerl terhadap sel HeLa. Seminar Nasional Tumbuhan Obat Tradisional XXIX; 2006, Solo, Indonesia.

Faried A, Kurnia D, Faried LS, Usman N, Miyazaki T, Kato H, Kuwano H. Anticancer effects of gallic acid isolated from Indonesia herbal medicine, Phaleria macrocarpa (Scheff) Boerl., on human cancer cell lines. Int J Oncol 2007; 30: 605-613.

Ferrari J, Terreaux C, Sahpaz S, Msonthi JD, Wolfender JL, Hostettmann K. Benzophenone glycosides from Gnidia involucrate, Phytochemistry 2000; **54:** 883-889.

Hakim RW, Nawawi A, Adnyana IK, Achmad SA, Makmur L, Hakim EH, Sjah YM, Kitajima M. Benzophenone glucoside from the red fruit of Mahkota Dewa Phaleria macrocarpa and its activity towards DPPH and murine leukemia P-388 cells. Bulletin of Indonesian Society of Natural Product Chemistry 2004; 4: 67-70.

Harmanto N. Mahkota Dewa Obat Pusaka Para Dewa, PT Agromedia Pustaka, Jakarta; 2002. p. 16-22.

Hartati MS, Mubarika S, Gandjar IG, Hamann MT, Rao KV, Wahyuono S. Phalerin, a new benzophenoic glucoside isolated from the methanolic extract of mahkota dewa [Phaleria macrocarpa (Scheff). Boerl] leaves. Majalah Farmasi Indonesia 2005; 16: 51-57.

Hendra P, Fukushi Y, Hashidoko Y. Synthesis of benzophenone glucopyranosides from Phaleria macrocarpa (Scheff). Boerl and related benzophenone glucopyranosides. Biosci. Biotechnol. Biochem. 2009; 73: 1-11.

Iswantini D, Syahbirin G, Salim. Daya inhibisi ekstrak daging buah mahkota dewa (Phaleria macrocarpa (Scheff.) Boerl) terhadap aktivitas enzim tirosin kinase secara invitro. Seminar Nasional Tumbuhan Obat Tradisional XXIX; 2006, Solo, Indonesia.

Kintoko, Pihie AHL. Efek antiproliferasi ekstrak metanol dari Phaleria macrocarpa (Scheff.) Boerl. pada titisan sel kanker manusia, Seminar Ilmiah Nasional, 2009, Yogyakarta, Indonesia.

Kurnia D, Akiyama K, Hayashi H. 29-Norcucurbitacin derivates isolated from the Indonesian medicinal plant, Phaleria macrocarpa (Scheff.) Boerl., Biosci. Biotechnol. Biochem. 2008; 72: 618-620.

Mak P, Leung YK, Tang WY, Harwood C, Ho SM, Apigenin suppresses cancer cell growth through ER, Neoplasia. 2006; 8(11): 896-904

Muchtaridi, Mutalib A, Levita J, Diantini A, Musfiroh I. Prediksi aktivitas antikanker payudara senyawa fevicordin dari biji Phaleria macrocarpa (Scheff.) Boerl. pada esterogen reseptor –a (ERa) melalui hubungan kuantitatif struktur dan aktivitas. Bionatura 2011; 13 (1).

Nurulita NA dan Siswanto A. Efek sitotoksik dan antiproliferatif ekstrak kloroform buah mahkota dewa terhadap sel kanker payudara T47D, Jurnal Farmasi Indonesia 2007; 3: 168-175.

Oshimi S, Zaima K, Matsuno Y, Hirasawa Y, Iizuka T, Studiawan H, Indrayanto G, Zaini NC, Morita H. Studies on the constituents from the fruits of Phaleria macrocarpa. Journal of Natural Medicine 2008; 62: 207-210.

Saufi A, von Heimendahl CBI, Alfermann AW, Fuss E. Stereochemistry of lignans in Phaleria macrocarpa (Scheff.) Boerl. Journal of Biosciences 2008; 63: 13-16.

Sismindari. Identification of ribosome-inactivating proteins (RIPs) from Phaleria macrocarpa (Scheff.) Boerl., a possible active compound. Majalah Farmasi Indonesia 2004; 15: 44-49.

Sunardi C, Moelyono MW, Agustina, Runutan fraksi toksik ekstrak daun mahkota dewa (Phaleria macrocarpa (Scheff.)Boerl) dengan metode BST. Seminar Nasional Tumbuhan Obat Tradisional XXIX; 2006, Solo, Indonesia.

Tambunan RM and Simanjuntak P. Determination of chemical structure of antioxidant compound benzophenone glycoside from n-butanol extract of the fruits of Mahkota Dewa [Phaleria macrocarpa (Scheff). Boerl]. Majalah Farmasi Indonesia 2006; 17: 184-189.

Tjandrawinata RR, Arifin PF, Tandrasasmita OM, Rahmi D, Aripin A. DLBS1425, a Phaleria macrocarpa (Scheff.) Boerl. extract confers anti proliferative and proapoptosis effects via eicosanoid pathway. J. Exp Ther.. Oncol. 2010; 8 (3):187-201.

Winarto WP. Mahkota dewa: budi daya dan pemanfaatan untuk obat, Penebar Swadaya Jakarta. p.1-11. 2003.

Zhang YB, Xu XJ, Liu HM. Chemical constituents of mahkota dewa, Journal of Asian Natural Products Research 2006; 8: 119-123.