

Pengembangan Obat Kanker dari Daun Kelor (*Moringa oleifera*)

Silmi Hizba Hunafa*, Yuke Andriane, Lelly Yuniarti

Prodi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Bandung, Indonesia.

*silmihezba1609@gmail.com, andrianeyuke@gmail.com, Lelly.yuniarti@gmail.com

Abstract. Colon cancer ranks third most common in the world with the second highest mortality rate. Colon cancer therapy, one of which can be through chemotherapy using doxorubicin. Single use of doxorubicin has significant side effects. One effort to reduce side effects and increase its effectiveness is to combine doxorubicin with Moringa leaves (*Moringa oleifera*). Moringa leaves contain many active ingredients such as flavonoids, D-allose, and eugenol. Another effort that can be made to increase the effectiveness of drugs is by developing nanoparticles. The literature review method was carried out by searching the literature through national and international literature searches as well as data on articles and scientific journals that focused on colon cancer, doxorubicin, the mechanism of action of doxorubicin, the content of Moringa leaves, the anti-cancer effects of Moringa leaves. The results of this study are: There is a cytotoxic effect produced by Moringa leaves (*Moringa oleifera*) against colon cancer cells and there is a synergistic effect between the combination of doxorubicin and Moringa leaves (*Moringa oleifera*) against colon cancer cells.

Keywords: *Doxorubicin, Colon cancer, Combination, Moringa Leaves.*

Abstrak. Kanker kolon menempati urutan ketiga tersering di dunia dengan tingkat kematian tertinggi kedua. Terapi kanker kolon salah satunya dapat melalui kemoterapi menggunakan *doxorubicin*. Penggunaan tunggal *doxorubicin* memiliki efek samping yang signifikan. Salah satu upaya untuk mengurangi efek samping dan meningkatkan efektivitasnya adalah dengan mengkombinasikan *doxorubicin* dengan daun kelor (*Moringa oleifera*). Daun kelor memiliki banyak kandungan bahan aktif seperti *flavonoid*, *D-allose*, dan *eugenol*. Upaya lain yang dapat dilakukan untuk meningkatkan efektivitas obat adalah dengan pengembangan nanopartikel. Metode *literatur review* ini dilakukan dengan pencarian literatur melalui pencarian literatur nasional maupun internasional serta data artikel dan jurnal ilmiah yang berfokus pada kanker kolon, *doxorubicin*, mekanisme aksi *doxorubicin*, kandungan daun kelor, efek anti-kanker daun kelor. Hasil dari penelitian ini adalah: Terdapat efek sitotoksik yang dihasilkan daun kelor (*moringa oleifera*) terhadap sel kanker kolon dan terdapat efek sinergis antara kombinasi *doxorubicin* dengan daun kelor (*Moringa oleifera*) terhadap sel kanker kolon.

Kata Kunci: *Daun Kelor, Doxorubicin, Kanker Kolon, Kombinasi.*

A. Pendahuluan

Kanker kolon merupakan kanker ketiga tertinggi di dunia setelah kanker payudara dan kanker paru dengan tingkat kematian kedua tertinggi. Jumlah kasus baru kanker kolon pada tahun 2020 sebanyak 10% dari seluruh penderita kanker di seluruh dunia,(1) sedangkan di Indonesia kanker kolon menduduki peringkat keempat tertinggi setelah kanker payudara (16,6%), kanker serviks (9,2%), dan kanker paru (8,8%).(2) Tingkat kematian kanker kolon menduduki peringkat kedua tertinggi setelah kanker paru baik di dunia maupun di Indonesia.(2),(3)

Pengobatan kanker kolon didasarkan pada stadium penyakitnya yang dapat ditentukan melalui sistem Tumor Nodus Metastasis (TNM). Pengobatan yang dapat dilakukan sebagai terapi untuk kanker kolon berupa pembedahan, radioterapi, imunoterapi, terapi target biologis, ablasi radiofrekuensi, dan kemoterapi.(3) Kemoterapi dapat menjadi pilihan untuk pengobatan kanker kolon yang juga dapat meningkatkan tingkat kelangsungan hidup.(4) *Doxorubicin* merupakan salah satu agen antikanker yang sering digunakan dalam pengobatan kanker kolon yang termasuk ke dalam golongan antibiotik *anthracycline*.(5) Penggunaan *doxorubicin* secara tunggal dapat menimbulkan efek samping yang cukup luas.(5),(6) Salah satu upaya yang banyak dilakukan untuk mengurangi efek samping dan meningkatkan efektivitas agen kemoterapi adalah dengan terapi kombinasi dengan tanaman herbal. Daun Kelor (*Moringa oleifera*) dari berbagai penelitian menunjukkan bahwa daun kelor sering kali digunakan sebagai tanaman obat yang memiliki efek anti-kanker. Efek anti-kanker tersebut dihasilkan akibat adanya kandungan bahan aktif yang terkandung dalam daun kelor seperti *phenolic compound*, vitamin, mineral, *alkaloid*, *phytosterols*, *polyunsaturated fatty acid*, dan glukosinolat.(7) Strategi yang dapat dilakukan untuk memisahkan bahan aktif yang terkandung dalam daun kelor yaitu dengan cara ekstraksi menggunakan pelarut etanol.(8),(9)

Faktor lain yang dapat dilakukan untuk meningkatkan efektivitas obat adalah dengan pengembangan nanopartikel. Nanopartikel memiliki ukuran partikel yang kecil sehingga dapat meningkatkan bioavailabilitas yang dapat meningkatkan efektivitas obat.(10) Nanopartikel lipid merupakan salah satu material yang sering digunakan, termasuk SNEDDS karena dapat meningkatkan kelarutan obat.(11)

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan, maka perumusan masalah dalam penelitian ini sebagai berikut: “Apakah sediaan nanopartikel SNEDDS ekstrak etanol daun kelor (*Moringa oleifera*) memiliki efek antikanker terhadap kanker kolon?”. “Apakah sediaan nanopartikel SNEDDS ekstrak etanol daun kelor (*Moringa oleifera*) bersifat sinergis dengan *doxorubicin* terhadap kanker kolon?”. Selanjutnya, tujuan dalam penelitian ini diuraikan dalam pokok-pokok sbb.

1. Untuk menganalisis efek antikanker kolon dari nanopartikel SNEDDS ekstrak etanol daun kelor (*Moringa oleifera*) terhadap kanker kolon.
2. Untuk menganalisis efek ko-kemoterapi sediaan nanopartikel SNEDDS ekstrak etanol daun kelor (*Moringa oleifera*) dengan *doxorubicin* terhadap kanker kolon.

B. Metodologi Penelitian

Penulisan artikel ini dilakukan dengan metode pencarian literatur nasional maupun internasional serta data artikel dan jurnal ilmiah yang berfokus pada kanker kolon, *doxorubicin*, mekanisme aksi *doxorubicin*, kandungan daun kelor, efek anti-kanker daun kelor menggunakan sumber internet dari database PubMed, Science Direct, Springer Link, dan Google Scholar dari tahun 2012 hingga 2022. Data sekunder yang didapat kemudian dikumpulkan, diringkas, dianalisis, dan kemudian ditarik simpulan yang sesuai.

C. Hasil Penelitian dan Pembahasan

Kemoterapi merupakan terapi kanker melalui penggunaan obat untuk menghentikan pertumbuhan sel kanker, baik dengan membunuh sel kanker atau dengan menghentikan pembelahan sel kanker.(12) Agen kemoterapi yang biasanya digunakan untuk kanker kolon yaitu *5-fluorouracil*, *capecitabine*, *irinotecan*, *oxaliplatin*, *tipiracil*, *trifluridine*, dan *doxorubicin*.(5),(13) *Doxorubicin* memberikan efek sitotoksik dengan melalui tiga cara. Pertama dengan cara interkalasi DNA yang menyebabkan terbentuknya suatu kompleks yang

dapat menghambat sintesis DNA dan RNA yang kemudian menyebabkan apoptosis sel. Kedua dengan cara menghambat enzim topoisomerase II yang mengakibatkan terhambatnya replikasi DNA sehingga pada akhirnya dapat memicu terjadinya apoptosis sel. Terakhir yaitu dengan pembentukan *reactive oxygen species* (ROS) yang juga dapat menyebabkan apoptosis sel.(6) Pengobatan kanker kolon melalui kemoterapi tunggal dengan menggunakan *doxorubicin* menghasilkan efek samping yang signifikan.(5),(6)

Salah satu cara untuk meningkatkan efektivitas obat dan mengurangi efek sampingnya adalah dengan terapi kombinasi. Terapi kombinasi diharapkan dapat menghasilkan *outcome* yang bersifat sinergis yang akan memberikan efek terapeutik yang lebih besar. Terapi kombinasi dapat dilakukan dengan mengombinasikan dua obat sintetis atau dengan mengombinasikan obat sintetis dengan bahan alam yang memiliki efek antikanker. Salah satu bahan alam yang telah banyak diteliti yaitu daun kelor.(14) Menurut Nadia dkk kombinasi *doxorubicin* dengan daun kelor pada model tikus leukemia memiliki efek sinergis serta dapat menurunkan efek samping yang dihasilkan seperti menurunkan *cardiotoxicity*.(15)

Daun kelor, *horseradish tree*, *drumstick tree* atau dalam bahasa latin disebut dengan *Moringa oleifera* merupakan tumbuhan yang tersebar di negara tropis dan subtropis dan termasuk ke dalam famili *Moringaceae*.(7) Tanaman kelor merupakan dikotil yang dapat tumbuh pada suhu 25–35°C di bawah paparan langsung dari sinar matahari, tanah dengan pH 5–9, dan pada ketinggian 500 meter. Bagian batangnya rapuh, kulitnya berwarna abu-abu keputihan dengan memiliki cabang yang menyebar. Sedangkan bagian daunnya berwarna hijau pucat dan membentuk tampilan *bipinnate* atau bisa juga *tripinnate* dengan panjang 30–60 cm dan berbentuk bulat telur. Selain itu, helaian anak daunnya berwarna hijau hingga kecoklatan, berbentuk bundar seperti telur, bagian ujungnya tumpul, pangkal daun membulat, memiliki panjang 1–2 cm.(7),(16)

Semua bagian dari tanaman kelor mulai dari daun, akar, biji, kulit kayu, bunga, dan buahnya memiliki banyak manfaat yang terkait dengan aktivitas biologis seperti antiinflamasi, antiproliferasi, *antinociceptive*, hepatoprotektif, antiaterosklerotik, antiperoksidatif, dan proteksi kerusakan DNA oksidatif.(7)

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa daun kelor mengandung banyak bahan aktif seperti *phenolic compound*, *alkaloid*, glukosinolat, vitamin, mineral, *phytosterols*, dan *polyunsaturated fatty acids*. (7),(17) *Phenolic compound* merupakan metabolit sekunder paling banyak ditemukan pada daun kelor dan bersifat larut air.(18) Beberapa *phenolic compound* yang ditemukan pada daun kelor diantaranya adalah *flavonoid*, *D-allose*, *eugenol*, *saponins*, *tannins*, karotenoid, dan tokoferol.(7),(17),(18)

Berdasarkan penelitian Dalia dkk, *flavonoid* memiliki efek antikanker dengan memodulasi aktivitas enzim *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang berperan dalam *cell cycle arrest*, menginduksi apoptosis, *autophagy*, serta menekan proliferasi dan invasi sel kanker. Apoptosis sel akibat adanya modulasi ROS dapat terjadi melalui dua jalur utama yaitu jalur ekstrinsik dan intrinsik. Jalur ekstrinsik berhubungan dengan adanya aktivasi *tumor necrosis factor* (TNF) dan *caspase 8*. Jalur intrinsik berhubungan dengan adanya inaktivasi protein anti-apoptosis yaitu *Bcl-2* dan aktivasi protein pro-apoptosis yaitu *Bax*. Hal ini dapat mengakibatkan terjadinya pelepasan sitokrom C dari mitokondria yang dapat memicu teraktivasinya *caspase 9*, lalu *caspase 3* pun teraktivasi sehingga akan menginduksi terjadinya apoptosis.(19)

Penelitian Brentnall dkk menyatakan bahwa *saponins* dapat mencegah terjadinya proliferasi sel dengan cara akumulasi fase S dan G2/M *arrest* serta menghambat aktivitas *cyclin-dependent kinase* dan ekspresi p21. Selain itu, *saponins* juga dapat menyebabkan fragmentasi DNA yang dapat mengaktivasi *caspase 3* sehingga hal tersebut dapat menginduksi terjadinya apoptosis sel.(20) Selain itu, daun kelor juga mengandung *isothiocyanates*. Menurut Xiang Wu, dkk *isothiocyanates* memiliki efek antikanker dengan menginduksi terjadinya apoptosis dengan mengaktivasi *caspase-3*, menghambat *cell cycle arrest* yang dapat menghambat pertumbuhan sel serta menghambat terjadinya angiogenesis.(21)

Selanjutnya daun kelor juga mengandung *alkaloid* salah satunya adalah *tanshinone IIA*. Menurut Jing Xie dkk, efek antikanker yang dihasilkan dari *tanshinone IIA* adalah dengan menghambat COX-2 yang dapat menyebabkan sintesis prostaglandin E2 (PGE2) terhambat

sehingga dapat menekan proliferasi sel dan menginduksi apoptosis. Selain itu, *tanshinone IIA* juga dapat menghambat pensinyalan jalur Wnt. Hal ini dapat mengakibatkan β -catenin di sitoplasma mengalami degradasi oleh suatu kompleks yang terdiri dari *scaffold protein Axin*, *APC*, *glycogen synthase kinase 3 beta* (GSK3 β), dan *casein kinase 1* (CK1) sehingga dapat mencegah transkripsi gen di nukleus.(22)

Penelitian Al-Asmari dkk menyatakan bahwa *Eugenol* yang terkandung dalam daun kelor dapat menekan faktor transkripsi yaitu E2F1 yang berperan dalam proses siklus sel, perbaikan DNA, replikasi DNA, diferensiasi sel, proliferasi sel, dan apoptosis. Selain itu penelitian tersebut juga mengungkapkan bahwa selain *eugenol* daun kelor juga mengandung *D-allose*. *D-allose* yang terkandung dalam ekstrak etanol daun kelor memiliki efek sitotoksik terhadap sel kanker kolorektal (HCT-8).(17)

Strategi lain untuk meningkatkan efektivitas obat adalah dengan pengembangan nanopartikel. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa nanopartikel dapat meningkatkan efektivitas dan mengurangi efek samping obat dengan meningkatkan bioavailabilitasnya karena memiliki ukuran partikel yang kecil.(10) Penerapan nanopartikel dapat menggunakan material yang berbeda-beda. Material yang sering digunakan untuk nanopartikel adalah lipid, magnetic nanoparticles, dan polimer.(23) Salah satu penggunaan nanopartikel dengan material lipid SNEDDS. SNEDDS merupakan isotropik stabil yang berfungsi untuk menggabungkan komponen aktif yang bersifat hidrofobik dengan *inert lipid vehicle* (surfaktan, ko-surfaktan, dan obat terlarut) dengan cara membentuk emulsi air, mikroemulsi, atau nanoemulsi. Karena kemampuannya tersebut, SNEDDS dapat membantu meningkatkan bioavailabilitas obat yang bersifat hidrofobik sehingga dapat meningkatkan keberhasilan terapi.(11) Penelitian Arwa dkk menunjukkan penggunaan daun kelor dalam bentuk nanopartikel lebih bersifat sitotoksik dibandingkan hanya dengan menggunakan ekstrak daun kelor saja pada kultur sel kanker kolon (HTC-116).(24).

D. Kesimpulan

Berdasarkan pembahasan dalam penelitian ini, peneliti menyimpulkan beberapa hasil penelitian sebagai berikut:

1. Terdapat efek antikanker kolon dari nanopartikel SNEDDS ekstrak etanol daun kelor (*Moringa oleifera*) terhadap kanker kolon.
2. Terdapat efek sinergis dari sediaan nanopartikel SNEDDS ekstrak etanol daun kelor (*Moringa oleifera*) dengan doxorubicin terhadap kanker kolon.

Daftar Pustaka

- [1] Rubesin SE. Colon. Pract Fluoroscopy GI GU Tracts. 2012;419:169–90.
- [2] The Global Cancer Observatory. Cancer Incident in Indonesia. Int Agency Res Cancer [Internet]. 2020;858:1–2. Available from: <https://gco.iarc.fr/>
- [3] Ahmed M. Colon Cancer: A Clinician's Perspective in 2019. Gastroenterol Res [Internet]. 2020 Feb;13(1):1–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32095167>
- [4] Fujita S, Kotake K. [Chemotherapy]. Nihon Rinsho [Internet]. 2014 Jan;72(1):102–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24597356>
- [5] Pan D, Zhang W, Zhang N, Xu Y, Chen Y, Peng J, et al. Oxymatrine Synergistically Enhances Doxorubicin Anticancer Effects in Colorectal Cancer. Front Pharmacol. 2021;12(June):1–14.
- [6] Baxter-Holland M, Dass CR. Doxorubicin, mesenchymal stem cell toxicity and antitumour activity: implications for clinical use. J Pharm Pharmacol. 2018;70(3):320–7.
- [7] Saini RK, Sivanesan I, Keum YS. Phytochemicals of *Moringa oleifera*: a review of their nutritional, therapeutic and industrial significance. 3 Biotech. 2016;6(2):1–14.
- [8] Jung IL. Soluble extract from *Moringa oleifera* leaves with a new anticancer activity. PLoS One. 2014;9(4):1–10.
- [9] Zhang QW, Lin LG, Ye WC. Techniques for extraction and isolation of natural products: A comprehensive review. Chinese Med (United Kingdom) [Internet]. 2018;13(1):1–26. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13020-018-0177-x>

- [10] De Jong WH, Borm PJA. Drug delivery and nanoparticles: applications and hazards. *Int J Nanomedicine* [Internet]. 2008;3(2):133–49. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18686775>
- [11] Gupta S, Kesarla R, Omri A. Formulation Strategies to Improve the Bioavailability of Poorly Absorbed Drugs with Special Emphasis on Self-Emulsifying Systems. *ISRN Pharm* [Internet]. 2013 Dec 26;2013:1–16. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/isrn/2013/848043/>
- [12] PDQ Adult Treatment Editorial Board. Colon Cancer Treatment (PDQ®): Patient Version [Internet]. PDQ Cancer Information Summaries. 2002. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26389319>
- [13] Capocaccia R, Gatta G, Dal Maso L. Life expectancy of colon, breast, and testicular cancer patients: an analysis of US-SEER population-based data. *Ann Oncol* [Internet]. 2015 Jun;26(6):1263–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S092375341931806X>
- [14] Yin N, Ma W, Pei J, Ouyang Q, Tang C, Lai L. Synergistic and antagonistic drug combinations depend on network topology. *PLoS One* [Internet]. 2014;9(4):e93960. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24713621>
- [15] Noble-Daoud Aniss N, Abdel Rahman YH, Zaazaa AM. Nadia Noble-Daoud Aniss, Cardioprotective effect of *Moringa oleifera* against doxorubicin cardiotoxicity in leukemia rat model Cardioprotective Effect of *Moringa Oleifera* Against Doxorubicin Cardiotoxicity in Leukemia Rat Model. *Int J Pharm Phytopharm Res* [Internet]. 2020;10(2):2–148. Available from: www.eijppr.com
- [16] Paikra BK, Dhongade HKJ, Gidwani B. Phytochemistry and Pharmacology of *Moringa oleifera* Lam. *J pharmacopuncture* [Internet]. 2017 Sep;20(3):194–200. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30087795>
- [17] Al-Asmari AK, Albalawi SM, Athar MT, Khan AQ, Al-Shahrani H, Islam M. *Moringa oleifera* as an Anti-Cancer Agent against Breast and Colorectal Cancer Cell Lines. *PLoS One* [Internet]. 2015;10(8):e0135814. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26288313>
- [18] Lin D, Xiao M, Zhao J, Li Z, Xing B, Li X, et al. An overview of plant phenolic compounds and their importance in human nutrition and management of type 2 diabetes. *Molecules*. 2016;21(10).
- [19] Kopustinskiene DM, Jakstas V, Savickas A, Bernatoniene J. Flavonoids as Anticancer Agents. *Nutrients* [Internet]. 2020 Feb 12;12(2). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32059369>
- [20] Yildirim I, Kutlu T. Anticancer agents: Saponin and tannin. *Int J Biol Chem*. 2015;9(6):332–40.
- [21] Wu X, Zhou Q, Xu K. Are isothiocyanates potential anti-cancer drugs? *Acta Pharmacol Sin* [Internet]. 2009 May;30(5):501–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19417730>
- [22] Xie J, Luo FX, Shi CY, Jiang WW, Qian YY, Yang MR, et al. *Moringa oleifera* Alkaloids Inhibited PC3 Cells Growth and Migration Through the COX-2 Mediated Wnt/ β -Catenin Signaling Pathway. *Front Pharmacol*. 2020;11(November):1–12.
- [23] Choukaife H, Doolaanea AA, Alfatama M. Alginate nanoformulation: Influence of process and selected variables. Vol. 13, *Pharmaceuticals*. 2020. 1–35 p.
- [24] Althomali A, Daghestani MH, Basil Almukaynizi F, Al-Zahrani SA, Awad MA, Merghani NM, et al. Anti-colon cancer activities of green-synthesized *Moringa oleifera*-AgNPs against human colon cancer cells. *Green Process Synth*. 2022;11(1):545–54.