



Review Potensi Daun Awar-awar Sebagai Agen Ko-Kemoterapi Antimetastasis Kanker Payudara

Dhiya Ulhaq Salsabila^{1,2}, Syifa Athia Zainun Faqiha^{1,2}, Afivah Dewi Anggraeni^{1,2} dan Muthi' Ikawati^{2,3,*}

¹Program Studi Sarjana Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Sekip Utara, Yogyakarta, Indonesia, 55281.

²Cancer Chemoprevention Research Center, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Sekip Utara, Yogyakarta, Indonesia, 55281.

³Departemen Kimia Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Sekip Utara, Yogyakarta, Indonesia, 55281.

*email korespondensi: muthi_ikawati@ugm.ac.id

Received 25 October 2020, Accepted 09 July 2021, Published 15 November 2021

Abstrak: Kematian akibat kanker payudara sebagian besar disebabkan oleh metastasis. Kemoterapi sebagai agen terapi kanker payudara juga menimbulkan efek samping metastasis. Daun awar-awar (*Ficus septica* Burm. F.) mengandung senyawa golongan alkaloid fenantroindolisidin. Ekstrak daun awar-awar dan alkaloid fenantroindolisidinnya berefek sitotoksik pada sel kanker payudara dan sinergis terhadap agen kemoterapi. Artikel ini mengulas potensi daun awar-awar sebagai agen pendamping kemoterapi (ko-kemoterapi), khususnya melalui mekanisme antimetastasis. Aktivitas sitotoksik daun awar-awar pada sel kanker terjadi melalui peningkatan apoptosis dan modulasi siklus sel. Daun awar-awar menghambat metastasis sel kanker payudara dengan menurunkan ekspresi VEGF, MMP-9, dan Rac-1 yang terlibat dalam metastasis. Oleh karena itu, dapat disimpulkan bahwa daun awar-awar berpotensi untuk dikembangkan sebagai agen ko-kemoterapi antimetastasis untuk kanker payudara.

Kata kunci: alkaloid fenantroindolisidin; daun awar-awar (*Ficus septica* Burm. F.); kanker payudara; ko-kemoterapi; metastasis

Abstract. A Review on The Potency of Awar-awar Leaves as Antimetastatic Co-Chemotherapeutic Agent for Breast Cancer. Most of the death caused by breast cancer were occurred due to cancer cell metastases. Otherwise, chemotherapy as therapeutic agent for breast cancer also induces metastasis as the side effect. Awar-awar leaves (*Ficus septica* Burm. F.) contain phenanthroindolizidine alkaloids. The extract and its phenanthroindolizidine alkaloids are cytotoxic to breast cancer cells and exhibit synergistic effects with chemotherapeutic agents. This review discusses the potency of awar-awar leaves as an antimetastatic co-chemotherapeutic agent. Cytotoxic effects of awar-awar leaves on cancer cell occur through apoptotic induction and cell cycle modulation. Awar-awar leaves inhibit metastasis in breast cancer cells by decreasing the expression of VEGF, MMP-9, and Rac-1 which are involved in cell metastasis. Thus, awar-awar leaves are potential to be developed as an antimetastatic co-chemotherapeutic agent for breast cancer.

Keywords: phenanthroindolizidine alkaloids; awar-awar leaves (*Ficus septica* Burm. F.); breast cancer; co-chemotherapy; metastasis

1. Pendahuluan

Kanker payudara merupakan kanker yang paling banyak diderita wanita. World Health Organization (WHO) mencatat sebanyak 627.000 wanita meninggal akibat kanker payudara

hingga tahun 2018. Sekitar 90% kematian pada penderita kanker disebabkan oleh sel kanker yang bermetastasis (Chaffer & Weinberg, 2011). Metastasis adalah tahap akhir dari perkembangan suatu sel tumor yang menyebabkan morbiditas dan mortalitas kanker melalui penyebaran sel tumor ke jaringan atau organ lain (Quintero-Fabian *et al.*, 2019). Sel tumor akan menghasilkan enzim-enzim pendegradasi matriks ekstraseluler, salah satunya adalah enzim matriks metalloproteinase-9 (MMP-9), yang membuka jalan bagi sel tumor untuk melakukan ekspansi pada proses metastasis (Huang, 2018). MMP-9 berperan penting dalam metastasis kanker payudara, termasuk dalam proses invasi dan angiogenesis (Gialeli *et al.*, 2011; Mehner *et al.*, 2014). Sel tumor yang bermetastasis membutuhkan pembuluh darah untuk memenuhi kebutuhan nutrisi sel-sel itu sendiri. Proses pembentukan pembuluh darah ini disebut angiogenesis dan salah satu protein yang terlibat adalah *vascular endothelial growth factor* (VEGF) (Saharinen *et al.*, 2011). Oleh karena itu, strategi pencegahan metastasis kanker dapat dilakukan antara lain dengan mentarget MMP-9 dan VEGF.

Kemoterapi sebagai agen terapi kanker payudara menyebabkan berbagai efek samping seperti mual, muntah, dan alopesia (Faisel *et al.*, 2012). Selain itu, kemoterapi juga menyebabkan efek samping berupa metastasis sel kanker itu sendiri (Middleton *et al.*, 2018). Pengawasan efek samping kemoterapi penting untuk meningkatkan kualitas hidup penderita kanker payudara. Agen ko-kemoterapi berupa kombinasi senyawa bioaktif bahan alam dengan obat kemoterapi berpotensi meningkatkan efikasi antikanker dan mengurangi efek samping kemoterapi (Nurgali *et al.*, 2018).

Daun awar-awar (*Ficus septica* Burm. F.) mengandung senyawa potensial golongan alkaloid fenantroindolisidin (Damu *et al.*, 2005). Ekstrak dan alkaloid fenantroindolisidin yang dikandungnya terbukti memiliki efek sitotoksik dan menghambat metastasis kanker payudara (Haryanti *et al.*, 2017; Mandhare, 2015). Ketika dikombinasikan dengan agen kemoterapi, daun awar-awar menunjukkan efek sinergis dalam meningkatkan sitotoksitas sel kanker (Nugroho *et al.*, 2013). Oleh karena itu, daun awar-awar dapat dikembangkan sebagai agen kemopreventif maupun agen pendamping kemoterapi penghambat metastasis kanker payudara.

Sitotoksitas, sebagai parameter awal potensi antikanker, yang ditunjukkan daun awar-awar dan kandungannya telah banyak dilaporkan dan diulas (Nguyen *et al.*, 2004; Mandhare, 2015), namun belum ada laporan yang secara spesifik mengupas potensi antimetastasisnya khususnya untuk kanker payudara. Artikel ini disusun untuk menelaah potensi daun awar-awar sebagai agen ko-kemoterapi penghambat metastasis secara detail dan komprehensif. Telaah diawali dengan pemaparan masalah efek samping kemoterapi sebagai agen terapi kanker payudara, dilanjutkan deskripsi kandungan kimia potensial daun awar-awar, sitotoksitasnya

pada berbagai jenis sel kanker, serta potensi antimetastasisnya. Artikel ini ditutup dengan kesimpulan dan rekomendasi terkait pengembangan daun awar-awar sebagai agen kemoterapi penghambat metastasis kanker payudara.

2. Metode Pencarian Artikel Ilmiah

Pencarian data dilakukan secara *online* dengan membaca dan menyimpulkan artikel ilmiah. Artikel-artikel tersebut didapatkan dari *database* seperti Google Scholar, Science Direct, dan Pubmed dengan memasukkan kata kunci terkait topik atau kombinasi beberapa kata kunci. Kata kunci yang digunakan mencakup: awar-awar, *Ficus septica*, alkaloid fenantroindolisidin, kanker payudara, metastasis, dan sitotoksik; baik dalam bahasa Indonesia maupun bahasa Inggris. Pemilihan data yang digunakan dengan melihat tahun penulisan antara tahun 2000-2020, bahasa yang digunakan adalah Indonesia maupun English, serta relevansi dengan topik yang diangkat pada artikel *review*. Jurnal-jurnal yang digunakan sebagian besar telah terindex Scopus.

3. Hasil dan Pembahasan

3.1. Kemoterapi kanker payudara dan permasalahan efek sampingnya

Kemoterapi adalah agen terapi yang efektif digunakan pada berbagai jenis kanker. Kemoterapi merupakan terapi sistemik dengan pemberian obat yang mampu menyebar ke seluruh tubuh dan mencapai tempat yang jauh untuk membunuh sel kanker (Rasjidi, 2007). Tata laksana terapi kanker payudara di Indonesia menggunakan kemoterapi untuk berbagai tipe sel dan stadium kanker (Ashariati, 2019; Senkus *et al.*, 2015).

Kemoterapi diduga mampu membunuh sel kanker secara spesifik. Namun, kemoterapi juga memengaruhi sel normal sehingga menyebabkan berbagai efek samping, seperti mual, muntah, dan alopecia (Faisel *et al.*, 2012). Metastasis sel kanker yang meningkatkan risiko kematian penderita juga merupakan salah satu efek samping kemoterapi (Middleton *et al.*, 2018). Mekanisme kemoterapi dalam menginduksi metastasis sel kanker ditandai dengan peningkatan berbagai aktivitas molekuler (Tabel 1).

Doksorubisin meningkatkan migrasi dan invasi sel kanker payudara tipe metastasis 4T1 dan MDA-MB-231 (Bandyopadhyay *et al.*, 2010). Paklitaksel sebagai agen kemoterapi diketahui meningkatkan invasi sel kanker model studi *in vitro* dan *in vivo* (Ren *et al.*, 2015). VEGF, protein yang menginduksi pembentukan pembuluh darah baru untuk memasok nutrisi sel kanker di *metastatic site*, konsentrasinya meningkat akibat pemberian paklitaksel dan sisplatin (Alishekevitz *et al.*, 2016; Daenen *et al.*, 2011). Selain itu, paklitaksel meningkatkan jumlah *tumor microenvironment metastasis* (TMEM) yang merupakan lokasi sel kanker memasuki peredaran darah (Karagiannis *et al.*, 2017) dan jumlah *tie2-expressing macrophages*

(TEM) hasil isolasi tumor primer mencit yang menunjukkan peningkatan invasi sel kanker (Chang *et al.*, 2017). Paklitaksel juga meningkatkan ekspresi MMP-9 (Gingis-Velitski *et al.*, 2011). Enzim tersebut berperan dalam proses invasi, metastasis, dan angiogenesis pada sel kanker payudara dengan membuka jalan untuk sel tumor melakukan ekspansi (Gialeli *et al.*, 2011; Mehner *et al.*, 2014).

Tabel 1. Mekanisme kemoterapi dalam menginduksi metastasis. Keterangan : VEGFR: vascular endothelial growth factor receptor; MMP-9: matriks metalloproteinase-9; TMEM: tumor microenvironment metastasis; TEM: tie2-expressing macrophages.

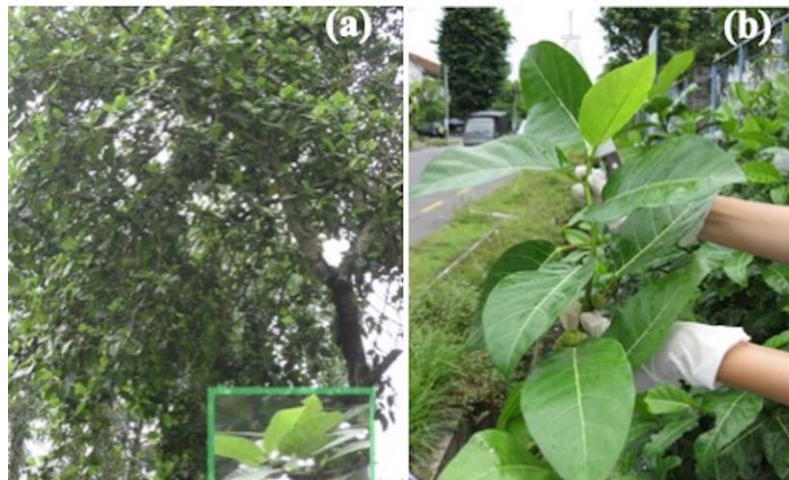
Agen Kemoterapi	Target Mekanisme	Pustaka
Doksorubisin	↑ migrasi dan invasi sel kanker payudara tipe metastasis 4T1 dan MDA MB-231	Bandyopadhyay <i>et al.</i> , 2010
Sisplatin	↑ ekspresi VEGFR-1	Daenen <i>et al.</i> , 2011
	↑ ekspresi MMP-9	Gingis-Velitski <i>et al.</i> , 2011
	↑ invasi sel kanker secara <i>in vitro</i> dan <i>in vivo</i>	Ren <i>et al.</i> , 2015
Paklitaksel	↑ konsentrasi VEGF-C dalam plasma	Alishekevitz <i>et al.</i> , 2016
	↑ jumlah TMEM	Karagiannis <i>et al.</i> , 2017
	↑ jumlah TEM disbanding mencit kontrol	Chang <i>et al.</i> , 2017

3.2. Manfaat daun awar-awar sebagai tanaman obat serta kandungan kimianya

Awar-awar (*Ficus septica* Burm. F.) (Gambar 1) merupakan tanaman yang mudah dijumpai di Indonesia. Tumbuhan ini banyak ditemukan di Jawa dan Madura, tumbuh pada daerah dengan ketinggian 1.200 mdpl, banyak ditemukan di tepi jalan, semak belukar, dan hutan terbuka (Kinho, 2011). Daunnya sejak dahulu dimanfaatkan oleh masyarakat sebagai tanaman obat. Studi ilmiah terkait aktivitas farmakologinya juga menggunakan daun. Bagian daun dipilih karena sumber dayanya melimpah, waktu panen tidak lama, dan mengandung banyak senyawa potensial. Daun awar-awar berkhasiat sebagai obat bisul, obat luka, obat borok, dan penawar racun binatang berbisa (Litbangkes, 2000). Selain itu, daun awar-awar juga digunakan sebagai obat radang usus buntu dan asma (Sudarsono *et al.*, 2002).

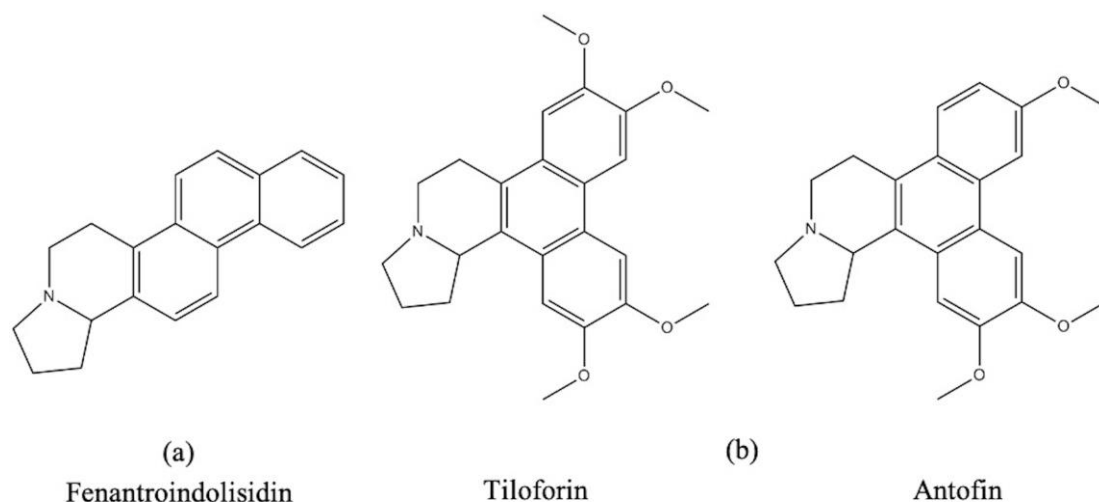
Daun awar-awar mengandung senyawa fitokimia flavonoid, fenolik, triterpenoid, steroid, kumarin, saponin, dan alkaloid (Litbangkes, 2000; Wu *et al.*, 2002). Aktivitas farmakologi yang ditunjukkan oleh daun awar-awar terkait dengan kandungan fitokimia, utamanya alkaloid. Sebagai contoh, ekstrak metanoliknya menunjukkan aktivitas antibakteri dan antifungi yang terkait dengan dua kandungan alkaloid indolisidin, yaitu 4,6-bis-(4-metoksifenil)-1,2,3-trihidroindolisidin klorida dan antofin (Ragasa *et al.*, 2016). Selain itu, dua alkaloid fenantroindolisidin yang diisolasi dari daun awar-awar, yaitu tiloforin dan ficuseptine-A, menunjukkan aktivitas yang poten dalam menekan produksi *nitric oxide*. Tiloforin juga memiliki efek antiinflamasi dengan menghambat ekspresi faktor-faktor pro-inflamasi (diulas

oleh Ragasa *et al.*, 2016). Kandungan α -amyrin dan β -amyrin pada daun awar-awar menunjukkan aktivitas analgesik. Selain itu, stigmasterol yang terkandung dalam daun awar-awar menunjukkan aktivitas antimutagenik, anti-inflamasi topikal, antiosteoarthritis, dan antioksidan (diulas oleh Ragasa *et al.*, 2016).



Gambar 1. (a) Pohon dan (b) daun awar-awar (sumber foto: Cancer Chemoprevention Research Center, Fakultas Farmasi UGM).

Ragasa *et al.* (2016) mengekstraksi daun awar-awar dengan diklorometana sehingga dihasilkan beberapa senyawa aktif, yaitu β -sitosteril-3 β -glukopiranosida-6'-*O*-asam lemak ester, α -amyrin asam lemak ester, β -sitosterol, stigmasterol, β -amyrin, dan alkohol lemak jenuh rantai panjang. β -sitosteril-3 α -glukopiranosida-6'-*O*-palmitat telah dilaporkan memiliki aktivitas sitotoksik terhadap melanoma dan sel kanker payudara MCF7 dengan nilai IC_{50} sekitar 100 μ M (Nguyen *et al.*, 2004) serta menghambat pertumbuhan sel adenokarsinoma manusia sebesar 60% (Tsai *et al.*, 2012). β -sitosterol dan stigmasterol juga dilaporkan mampu menghambat pertumbuhan berbagai sel kanker *in vitro* maupun *in vivo* (diulas oleh Ragasa *et al.*, 2016).



Gambar 2. (a) Struktur kimia alkaloid fenantroindolisidin dan (b) turunannya.

Potensi daun awar-awar sebagai agen ko-kemoterapi juga disebabkan oleh golongan senyawa alkaloid fenantroindolisidin yang dikandungnya (Mandhare, 2015). Alkaloid fenantroindolisidin yang terdapat pada daun awar-awar antara lain adalah ficuseptine-A, (+)-tiloforin N-oksida, 14 α -hidroksiisotilocrebrin N-oksida, (+)-tilofotin, (+)-tilocrebrin, (+)-isotilocrebrin, (+)-antofin, dan dehidrotiloforin (Wu *et al.*, 2002) (Gambar 2).

3.3. Sitotoksitas daun awar-awar pada berbagai jenis kanker

Studi mengenai aktivitas sitotoksik daun awar-awar telah banyak dilakukan sebelumnya. Ekstrak daun awar-awar diketahui memiliki nilai IC₅₀, konsentrasi yang mampu menghambat 50% pertumbuhan sel, yang kuat pada berbagai jenis sel kanker payudara (Tabel 2). Kombinasinya dengan agen kemoterapi terbukti mampu meningkatkan efek sitotoksik yang dihasilkan.

Tabel 2. Aktivitas sitotoksik daun awar-awar pada sel kanker payudara.

Sel Kanker	Ekstrak	Aktivitas Sitotoksik	Pustaka
MCF-7	Etanolik	Nilai IC ₅₀ = 6 μ g/mL	Sekti <i>et al.</i> , 2010
MCF-7 / HER2	Etanolik	Nilai IC ₅₀ = 122 μ g/mL	Sutedjo <i>et al.</i> , 2016
T47D	Etanolik	Nilai IC ₅₀ = 13 μ g/mL	Pratama <i>et al.</i> , 2011
	Fraksi tidak larut heksan	Kombinasi dengan doksorubisin lebih sitotoksik dibandingkan agen tunggal	Nugroho <i>et al.</i> , 2013
	Etanolik	Kombinasi dengan ekstrak temulawak meningkatkan sitotoksitas sisplatin	Hidayati <i>et al.</i> , 2017
	Etanolik	Kombinasi dengan doksorubisin dan ekstrak temulawak berefek sinergis	Muna & Jenie, 2018
4T1	Etanolik	Nilai IC ₅₀ = 15-61 μ g/mL	Haryanti <i>et al.</i> , 2017; Sutedjo <i>et al.</i> , 2016
Tikus yang diinduksi DMBA	Etanolik	Dosis 750 mg/kg BB menginduksi apoptosis	Anindyajati <i>et al.</i> , 2012

Pada sel T47D, ekstrak etanolik daun awar-awar (EEDAA) memberikan efek sitotoksik dengan nilai IC₅₀ sebesar 13 μ g/mL (Pratama *et al.*, 2011). Kombinasinya dengan ekstrak temulawak menunjukkan efek sinergis terhadap peningkatan sitotoksitas agen kemoterapi doksorubisin dan sisplatin (Hidayati *et al.*, 2017; Muna & Jenie, 2018; Nugroho *et al.*, 2013). Fraksi tidak larut heksan daun awar-awar bersifat sitotoksik melalui induksi apoptosis dan modulasi siklus sel (Nugroho *et al.*, 2013). EEDAA juga terbukti menginduksi apoptosis dan menurunkan ekspresi protein antiapoptosis Bcl-2 pada sel MCF-7 (Sekti *et al.*, 2010). Selain itu, EEDAA bersifat sitotoksik kuat pada sel 4T1 (Haryanti *et al.*, 2017), suatu tipe sel yang memiliki kemampuan metastasis (Heppner *et al.*, 2000). Sedangkan, hasil studi *in vivo* dengan

dosis 750 mg/kgBB meningkatkan apoptosis pada tikus yang diinduksi DMBA sebagai model kanker payudara melalui *p53-independent pathway* (Anindyajati *et al.*, 2012).

Alkaloid fenantroindolisidin yang merupakan golongan senyawa dalam daun awar-awar diketahui memiliki efek sitotoksik pada beberapa jenis sel kanker lain selain kanker payudara (Damu *et al.*, 2005). Senyawa 6-*O*-desmetilantofin yang merupakan turunannya berefek sitotoksik pada sel kanker leher rahim *drug-sensitive* KB-3-1 dengan nilai IC_{50} 7 ± 3 nM, sedangkan pada sel *multidrug-resistant* KB-VI diperoleh nilai IC_{50} sebesar 10 ± 4 nM (Staerk *et al.*, 2002). Tilofofin, ficuseptine, serta (+)-tylocebrine dan (+)-isotylocebrine yang diisolasi dari daun awar-awar menunjukkan efek sitotoksik kuat pada sel tumor epitel HONE-1 dan NUGC (Damu *et al.*, 2005; Wu *et al.*, 2002).

3.4. Potensi daun awar-awar sebagai antimetastasis

Potensi daun awar-awar sebagai antimetastasis dapat dikaji dari ekstraknya maupun senyawa potensial yang dikandungnya, yaitu alkaloid fenantroindolisidin. Metastasis sendiri dapat dihambat melalui berbagai cara, antara lain adalah dengan menghambat protein-protein terkait seperti MMP-9. Penghambatan proses angiogenesis yang melibatkan VEGF juga merupakan penanda terjadinya penghambatan metastasis. Potensi antimetastasis daun awar-awar dan kandungannya dapat dilihat pada Tabel 3.

Tabel 3. Potensi antimetastasis daun awar-awar dan kandungan senyawanya.

Bahan	Aktivitas	Referensi
Tilofofin	Menghambat VEGF	Saraswati <i>et al.</i> , 2013
Golongan alkaloid fenantroindolisidin	Menghambat VEGF	Mandhare, 2015
Ekstrak etanolik daun awar-awar	Menurunkan MMP-9 dan Rac-1	Haryanti <i>et al.</i> , 2017
Antofin	Menghambat migrasi, pembentukan tube sel endotel, menghambat <i>signaling</i> ke reseptor	Nurhasanah <i>et al.</i> , 2018
Kombinasi ekstrak etanolik daun awar-awar, doksorubisin, temulawak	Menurunkan MMP-9	Sutejo <i>et al.</i> , 2019

Golongan alkaloid fenantroindolisidin bersifat antikanker dengan menurunkan ekspresi *cyclooxygenase-2* (COX-2), *nuclear factor-kappa B* (NF- κ B), dan reseptor VEGF, VEGFR-2, yang berkorelasi pada penghambatan metastasis (Mandhare, 2015). Tilofofin, salah satu turunan alkaloid fenantroindolisidin, secara signifikan menghambat VEGF yang menginduksi proses angiogenesis melalui proliferasi, migrasi, dan *tube formation* pada model sel endotelial (Saraswati *et al.*, 2013). Begitu juga turunan alkaloid fenantroindolisidin lainnya, antofin, yang menghambat migrasi dengan pembentukan *tube* sel endotel serta menghambat proses *signaling*

ke reseptor (Nurhasanah *et al.*, 2018). Ekstrak etanolik daun awar-awar sendiri juga terbukti mampu menghambat metastasis dengan menurunkan aktivitas dan ekspresi MMP-9 dan Rac-1 (Haryanti *et al.*, 2017). Rac-1 merupakan protein yang mengatur pertumbuhan dan motilitas sel kanker melalui pembentukan lamellipodia (Parri & Chiarugi, 2010). Kombinasinya dengan doksorubisin dan temulawak juga mampu menurunkan MMP-9 sel kanker (Sutejo *et al.*, 2019).

3.5. Arah pengembangan daun awar-awar sebagai agen ko-kemoterapi kanker payudara

Alkaloid fenantroindolisidin dan turunannya telah terbukti sebagai senyawa aktif dalam ekstrak daun awar-awar yang bertanggung jawab dalam aktivitas sitotoksik dan antimetastasisnya. Selain menunjukkan potensi antikanker yang baik terhadap sel kanker, ekstrak daun awar-awar juga dilaporkan relatif aman terhadap sel normal, yang dibuktikan dengan membandingkan IC_{50} pada sel kanker dan sel normal hingga diperoleh *Selectivity Index* (SI). Suatu ekstrak dikategorikan selektif jika $SI \geq 3$ (Prayong *et al.*, 2008). Ekstrak etanolik awar-awar terbukti selektif dengan nilai SI berkisar antara 3,23-8,23 pada sel kanker payudara 4T1 dan MCF7/HER2, sel kanker serviks HeLa, dan sel kanker kolon WiDr yang dibandingkan dengan sel normal Vero (Sutedjo *et al.*, 2016).

Studi lebih lanjut guna menentukan kadar alkaloid fenantroindolisidin dalam daun awar-awar diperlukan untuk kuantifikasi dosis yang aman dan efektif dalam pemanfaatan daun awar-awar sebagai agen ko-kemoterapi antimetastasis dan memungkinkan pengembangannya hingga menjadi sediaan fitofarmaka. Mekanisme sitotoksitas dan antimetastasisnya maupun kombinasinya dengan agen kemoterapi lain juga perlu ditelusuri untuk mendukung pengembangannya sebagai ko-kemoterapi kanker payudara. Selain itu, manfaatnya sebagai agen ko-kemoterapi penghambat metastasis akan semakin besar bila dibuat dalam bentuk sediaan farmasi. Ekstrak ataupun isolat daun awar-awar yang dikemas dalam sediaan farmasi diharapkan meningkatkan kualitas hidup pasien dengan kemudahan penggunaan dan takaran dosisnya. Oleh karena itu, penelitian terkait formulasi yang dimulai di tingkat laboratorium perlu dilakukan.

4. Kesimpulan

Ekstrak daun awar-awar dan kandungan alkaloid fenantroindolisidinnya memiliki efek sitotoksik yang sinergis terhadap agen kemoterapi dan mampu menghambat metastasis sel kanker payudara. Oleh karena itu, daun awar-awar berpotensi sebagai agen ko-kemoterapi antimetastasis kanker payudara. Penelitian lebih lanjut untuk penentuan kadar alkaloid fenantroindolisidin di dalam ekstrak daun awar-awar dan penelusuran mekanisme molekuler aktivitas antimetastasis serta formulasi sediaan perlu dilakukan.

Ucapan Terimakasih

Terima kasih kepada Direktorat Jenderal Pembelajaran dan Kemahasiswaan Kementerian Pendidikan dan Kebudayaan Republik Indonesia yang telah mendanai penulisan artikel *review* ini melalui Program Kreativitas Mahasiswa-Penelitian Eksakta (PKM-PE) tahun 2020. Terima kasih juga diucapkan kepada Prof. Edy Meiyanto dan seluruh anggota CCRC Fakultas Farmasi UGM atas masukan kritis dan diskusi untuk penulisan artikel ini.

Deklarasi Konflik Kepentingan

Semua penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan terhadap naskah ini.

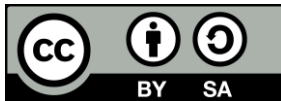
Daftar Pustaka

- Alishekevitz, D., Gingis-Velitski, S., Kaidar-Person, O., Gutter-Kapon, L., Scherer, S. D., Raviv, Z., Merquiol, E., Ben-Nun, Y., Miller, V., Rachman-Tzemah, C., Timaner, M., Mumblat, Y., Ilan, N., Loven, D., Hershkovitz, D., Satchi-Fainaro, R., Blum, G., Sleeman, J. P., Vlodavsky, I., dan Shaked, Y. (2016). Macrophage-induced lymphangiogenesis and metastasis following paclitaxel chemotherapy is regulated by VEGFR3. *Cell Reports*, 17(5): pp.1344–1356. 10.1016/j.celrep.2016.09.083.
- Anindyajati, A., Darma, A. P., Nurjizah, I., Septhea, D. B., dan Nugroho, A. E. (2012). *Ficus septica* Burm. F. leaves ethanolic extract triggered apoptosis on 7,12-dimethylbenz[a]anthracene-induced rat mammary carcinogenesis qualitatively. *Indonesian Journal of Cancer Chemoprevention*, 3(1): pp.334-338. 10.14499/indonesianjancanchemoprev3iss1pp334-338.
- Ashariati, A. (2019). *Manajemen Kanker Payudara Komprehensif*. Surabaya: Universitas Airlangga.
- Bandyopadhyay, A., Wang, L., Agyin, J., Tang, Y., Lin, S., Yeh, I.-T., De, K., dan Sun, L.-Z. (2010). Doxorubicin in combination with a small TGF β inhibitor: a potential novel therapy for metastatic breast cancer in mouse models. *PLoS ONE*, 5(4): e10365. 10.1371/journal.pone.0010365.
- Chaffer, C. L. dan Weinberg, R. A. (2011). A perspective on cancer cell metastasis. *Science*, 331(6024): pp.1559–1564. 10.1126/science.1203543.
- Chang, Y. S., Jalgaonkar, S. P., Middleton, J. D., dan Hai, T. (2017). Stress-inducible gene *Atf3* in the noncancer host cells contributes to chemotherapy-exacerbated breast cancer metastasis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 114(34): E7159–E7168. 10.1073/pnas.1700455114.
- Daenen, L. G. M., Roodhart, J. M. L., van Amersfoort, M., Dehnad, M., Roessingh, W., Ulfman, L. H., Derksen, P. W. B., dan Voest, E. E. (2011). Chemotherapy enhances metastasis formation via VEGFR-1-expressing endothelial cells. *Cancer Research*, 71(22): pp.6976–6985. 10.1158/0008-5472.CAN-11-0627.
- Damu, A. G., Kuo, P.-C., Shi, L.-S., Li, C.-Y., Kuoh, C.-S., Wu, P.-L., dan Wu, T.-S. (2005). Phenanthroindolizidine alkaloids from the stems of *Ficus septica*. *Journal of Natural Products*, 68(7): pp.1071–1075. 10.1021/np050095o.
- Faisel, C.T.W., Heriady, Y., dan Fitriangga, A. (2013). Gambaran efek samping kemoterapi berbasis antrasiklin pada pasien kanker payudara di RSUD Dokter Soedarso Pontianak. *Jurnal Mahasiswa PSPD FK Universitas Tanjungpura*, 1(1): pp.1-14.
- Gialeli, C., Theocharis, A. D., dan Karamanos, N. K. (2011). Roles of matrix metalloproteinases in cancer progression and their pharmacological targeting: MMPs as potential targets in malignancy. *FEBS Journal*, 278(1): pp.16–27. 10.1111/j.1742-4658.2010.07919.x
- Gingis-Velitski, S., Loven, D., Benayoun, L., Munster, M., Bril, R., Voloshin, T., Alishekevitz, D., Bertolini, F., dan Shaked, Y. (2011). Host response to short-term, single-agent

- chemotherapy induces matrix metalloproteinase-9 expression and accelerates metastasis in mice. *Cancer Research*, 71(22): pp.6986–6996. 10.1158/0008-5472.CAN-11-0629.
- Haryanti, S., Murwanti, R., Putri, H., Ilmawati, G. P. N., Pramono, S., dan Meiyanto, E. (2017). Different 4T1 cells migration under *Caesalpinia sappan* L. and *Ficus septica* Burm.f Ethanolic Extracts. *Indonesian Journal of Cancer Chemoprevention*, 8(1): 21-26. 10.14499/indonesianjcanchemoprev8iss1pp21-26
- Hepner, G.H, R Miller, F., dan Malathy Shekhar, P. (2000). Nontransgenic models of breast cancer. *Breast Cancer Research*, 2(5): pp.331-334. 10.1186/bcr77.
- Hidayati, D.N., Jenie, R.I., dan Meiyanto, E. (2017). Combination of curcuma (*Curcuma xanthorrhiza* Roxb) rhizome ethanolic extract and awar-awar (*Ficus septica* Burm. F) leaves ethanolic extract increases cisplatin cytotoxicity on T47D breast cancer cells through cell cycle modulation. *Indonesian Journal of Cancer Chemoprevention*, 8(3): pp.114-117. 10.14499/indonesianjcanchemoprev8iss3pp120-125.
- Huang, H. (2018). Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) as a cancer biomarker and MMP-9 biosensors: recent advances. *Sensors*, 18(10): 3249. 10.3390/s18103249.
- Karagiannis, G. S., Pastoriza, J. M., Wang, Y., Harney, A. S., Entenberg, D., Pignatelli, J., Sharma, V. P., Xue, E. A., Cheng, E., D'Alfonso, T. M., Jones, J. G., Anampa, J., Rohan, T. E., Sparano, J. A., Condeelis, J. S., dan Oktay, M. H. (2017). Neoadjuvant chemotherapy induces breast cancer metastasis through a TMEM-mediated mechanism. *Science Translational Medicine*, 9(397): ean0026. 10.1126/scitranslmed.aan0026
- Kinho, J. (2011). *Tumbuhan Obat Tradisional di Sulawesi Selatan*, Jilid II. Manado: Balai Penelitian Kehutanan Manado, Badan Penelitian dan Pengembangan Kehutanan, Kementerian Kehutanan.
- Litbangkes. (2000). *Inventaris Tanaman Obat I*, Jilid I. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Mandhare, A. A. (2015). Review on the anticancer and in-silico binding studies of phenanthroindolizidine alkaloids. *Chemical Informatics*, 1(1): 15. 10.21767/2470-6973.100005.
- Mehner, C., Hockla, A., Miller, E., Ran, S., Radisky, D. C., dan Radisky, E. S. (2014). Tumor cell-produced matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) drives malignant progression and metastasis of basal-like triple negative breast cancer. *Oncotarget*, 5(9): pp.2736–2749. 10.18632/oncotarget.1932.
- Middleton, J., Stover, D., dan Hai, T. (2018). Chemotherapy-exacerbated breast cancer metastasis: a paradox explainable by dysregulated adaptive-response. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(11): 3333. 10.3390/ijms19113333.
- Muna, L. N. dan Jenie, R. I. (2018). Combination of curcuma (*Curcuma xanthorrhiza* Roxb) and awar-awar (*Ficus septica* Burm. F.) ethanolic extracts enhance doxorubicin to modulate cell cycle progression of T47D cells. *Indonesian Journal of Cancer Chemoprevention*, 9(1): pp.9-15. 10.14499/indonesianjcanchemoprev9iss1pp9-15.
- Nguyen AT, Malonne H, Duez P, Vanhaelen-Fastre R, Vanhaelen M, dan Fontaine J. (2004). Cytotoxic constituents from *Plumbago zeylanica*. *Fitoterapia*, 75(5): pp. 500–504. 10.1016/j.fitote.2004.03.009.
- Nugroho, A. E., Hermawan, A., Putri, D. D. P., Novika, A., dan Meiyanto, E. (2013). Combinational effects of hexane insoluble fraction of *Ficus septica* Burm. F. and doxorubicin chemotherapy on T47D breast cancer cells. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 3(4): pp.297–302. 10.1016/S2221-1691(13)60066-0.
- Nurgali, K., Jagoe, R. T., dan Abalo, R. (2018). Adverse effects of cancer chemotherapy: anything new to improve tolerance and reduce sequelae. *Frontiers in Pharmacology*, 9: 245. 10.3389/fphar.2018.00245.
- Nurhasanah, D., Fakhruddin, N., dan Nugroho, A.E. (2018). Tanaman yang Jarang Dimanfaatkan Ternyata Berpotensi Sebagai Anti-Kanker.

- <https://kanalpengetahuan.farmasi.ugm.ac.id/2018/09/22/tanaman-yang-jarang-dimanfaatkan-ternyata-berpotensi-sebagai-anti-kanker/> [20 September 2020].
- Parri, M. dan Chiarugi, P. (2010). Rac and Rho GTPases in cancer cell motility control. *Cell Communication and Signaling*, 8(23): pp.1-14. 10.1186/1478-811X-8-23.
- Pratama, R.H., Ikhtiarsyah, Y.G., Anindyajati, Fitrisari, A., Ikawati, M., dan Meiyanto, E. (2011). Ekstrak Etanolik swar-awar (*Ficus septica* Burm F.) sinergis meningkatkan efektivitas doxorubicin terhadap sel kanker payudara. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 9(1): pp.67-71.
- Prayong, P., Barusrux, S., dan Weerapreeyakul, N. (2008). Cytotoxic activity screening of some indigenous Thai plants. *Fitoterapia*, 79(7-8): pp.598-601. 10.1016/j.fitote.2008.06.007.
- Quintero-Fabián, S., Arreola, R., Becerril-Villanueva, E., Torres-Romero, J. C., Arana-Argáez, V., Lara-Riegos, J., Ramírez-Camacho, M. A., dan Alvarez-Sánchez, M. E. (2019). Role of matrix metalloproteinases in angiogenesis and cancer. *Frontiers in Oncology*, 9: 1370. 10.3389/fonc.2019.01370.
- Ragasa, Consolacion Y., Macuha, Maria Roxane, De Los Reyes, Mariquit M, Mandia, Emelina H, Van Altena, dan Ian A. (2016). Chemical constituents of *Ficus septica* Burm F. *International Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 8(11): pp.1464-1469.
- Rasjidi, I. (2007). *Kemoterapi Kanker Ginekologi dalam Praktek Sehari-hari*. Jakarta: CV. Sagungseto.
- Ren, Y., Zhou, X., Yang, J.-J., Liu, X., Zhao, X., Wang, Q., Han, L., Song, X., Zhu, Z., Tian, W., Zhang, L., Mei, M., dan Kang, C. (2015). AC1MMYR2 impairs high dose paclitaxel-induced tumor metastasis by targeting miR-21/CDK5 axis. *Cancer Letters*, 362(2): pp.174–182. 10.1016/j.canlet.2015.03.038.
- Saharinen, P., Eklund, L., Pulkki, K., Bono, P., dan Alitalo, K. (2011). VEGF and angiopoietin signaling in tumor angiogenesis and metastasis. *Trends in Molecular Medicine*, 17(7): pp.347–362. 10.1016/j.molmed.2011.01.015.
- Saraswati, S., Kanaujia, P. K., Kumar, S., Kumar, R., dan Alhaider, A. A. (2013). Tylophorine, a phenanthroindolizidine alkaloid isolated from *Tylophora indica* exerts antiangiogenic and antitumor activity by targeting vascular endothelial growth factor receptor 2-mediated angiogenesis. *Molecular Cancer*, 12: 82. 10.1186/1476-4598-12-82.
- Sekti, D.A., Mubarak, M.F., Armadani, I., Junedy, S., dan Meiyanto, E. (2010). Ekstrak etanolik daun awar-awar (*Ficus septica* Burm. F.) memacu apoptosis sel kanker payudara MCF-7 melalui penekanan ekspresi Bcl-2. *Majalah Obat Tradisional*, 15(3): pp.100-104.
- Senkus, E., Kyriakides, S., Ohno, S., Penault-Llorca, F., Poortmans, P., Rutgers, E., Zackrisson, S., dan Cardoso, F. (2015). Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 26(Suppl. 5): pp. v8–v30. 10.1093/annonc/mdv298.
- Staerk, D., Lykkeberg, A. K., Christensen, J., Budnik, B. A., Abe, F., dan Jaroszewski, J. W. (2002). In Vitro Cytotoxic Activity of Phenanthroindolizidine Alkaloids from *Cynanchum vincetoxicum* and *Tylophora tanakae* against Drug-Sensitive and Multidrug-Resistant Cancer Cells. *Journal of Natural Products*, 65(9): pp.1299–1302. 10.1021/np0106384.
- Sudarsono, Gunawan, D., Wahyuono, S., Donatua, I.A., dan Purnomo, A. (2002). *Tumbuhan Obat II: Hasil Penelitian, Sifat-Sifat, dan Penggunaannya*. Yogyakarta: Universitas Gadjah Mada.
- Sutedjo, I.R., Putri, Herwandhani, dan Meiyanto, E. (2016). Ekstrak etanolik awar-awar (*Ficus septica*) sebagai agen kemopreventif selektif pada berbagai macam sel kanker. *NurseLine Journal*, 1(2): pp.190-197.
- Sutejo, I. R., Putri, H., Handayani, S., Jenie, R. I., dan Meiyanto, E. (2019). In vitro study of the combination of doxorubicin, *Curcuma xanthorrhiza*, *Brucea javanica*, and *Ficus*

- septica* as a potential novel therapy for metastatic breast cancer. *Indonesian Journal of Pharmacy*, 30(1): pp.15-24. 10.14499/indonesianjpharm30iss1pp15.
- Tsai, P-W, de Castro-Cruz K., Shen C-C., dan Ragasa C.Y. (2012). Chemical constituents of *Ficus odorata*. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 46(4): pp.225-227. 10.1007/s11094-012-0767-3.
- WHO. (2018). *Indonesia - Global Cancer Observatory*. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/360-indonesia-fact-sheets.pdf> [3 September 2020].
- Wu, P.-L., Rao, K.V., Su, C.-H., Kuoh, C.-S., & Wu, T.-S. (2002). Phenanthroindolizidine Alkaloids and Their Cytotoxicity from the Leaves of *Ficus septica*. *Heterocycles*, 57(12): pp.2401-2408. 10.3987/COM-02-9615.



© 2021 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International (CC BY-SA 4.0) license (<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>).