



A REVIEW: SITOTOKSISITAS SENYAWA BROMELAIN PADA NANAS (*ANANAS COMOSUS L.*) TERHADAP SEL KANKER MCF-7

Diyenda Ainun Nida, Choirun Nisa Suranto, Aulia Agnin Budi Santoso dan Haryoto
Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta, Indonesia
Email: diyendaainunnida19@gmail.com

Artikel info

Artikel history:

Diterima 05 Maret 2021
Diterima dalam bentuk
revisi 11 Maret 2021
Diterima dalam bentuk
revisi 18 Maret 2021

Key words:

bromelain; mcf-7; ic50; synthesis matrix.

Abstract: *The death rate for breast cancer is one among other cancers. Drugs that are often used for healing therapy have various side effects and are quite expensive. Recently, the search for natural and low-toxic compounds has become a top priority for researchers. Bromelain compounds are known to have anti-cancer functions which are abundant in pineapple (*Ananas comosus L.*). This article aims to examine the cytotoxicity of bromelain compounds in pineapples and see the IC50 value which can inhibit the growth of MCF-7 cancer cells. The compilation method used is matrix synthesis, namely by creating a table to classify and classify different arguments from several articles in order to get a conclusion from the overall article in general. Pineapple plants are indicated to have cytotoxic activity against MCF-7 cancer cells. Anti-cancer activity can be determined by the IC50 value. For commercial and recombinant bromelain requires IC50 at a concentration of 5-6 $\mu\text{g} / \text{mL}$ while IC50 bromelain requires a concentration above 60 $\mu\text{g} / \text{mL}$. The process of inhibition of breast cancer cell growth by bromelain through increasing p53 and Bax, as well as the expression of Cox-2 and Bcl-2 expressions.*

Abstrak: Tingkat kematian penderita kanker payudara menjadi salah satu yang tertinggi diantara kanker lainnya. Obat yang sering digunakan untuk terapi penyembuhan memiliki berbagai efek samping dan tergolong mahal. Belakangan ini, pencarian senyawa alami dan rendah toksik menjadi prioritas utama para peneliti. Senyawa bromelain diketahui memiliki fungsi sebagai anti kanker yang kandungannya melimpah pada tumbuhan nanas (*Ananas comosus L.*). Pada artikel ini bertujuan untuk mengkaji sitotoksitas senyawa bromelain pada nanas dan mengetahui nilai IC50 yang dapat menghambat pertumbuhan sel kanker MCF-7. Metode penyusunan yang digunakan adalah matrik sintesis, yaitu dengan membuat tabel untuk mengelompokkan dan mengklasifikasi argumen-argumen yang berbeda dari beberapa artikel agar mendapat kesimpulan dari keseluruhan artikel secara umum. Tumbuhan nanas terindikasi

Kata kunci:

bromelain; mcf-7; ic50; matriks sintesis.

memiliki aktivitas sitotoksik terhadap sel kanker MCF-7. Aktivitas anti kanker dapat diketahui melalui nilai IC50. Untuk bromelain komersial dan rekombinan membutuhkan IC50 pada konsentrasi 5-6 µg/mL sedangkan IC50 bromelain membutuhkan konsentrasi diatas 60 µg/mL. Proses penghambatan pertumbuhan sel kanker payudara oleh bromelain melalui peningkatan p53 dan Bax, serta penurunan ekspresi Cox-2 dan Bcl-2.

Corresponden author : Diyenda Ainun Nida

Email: diyendaainunnida19@gmail.com

artikel dengan akses terbuka dibawah lisensi

CC BY SA

2021



Pendahuluan

Kanker adalah pembelahan sel yang tidak terkendali yang dapat menghancurkan jaringan tubuh (Ruba et al., 2017). Organisasi Kesehatan Dunia mencatat bahwa lebih dari 14 juta jiwa didiagnosis kanker pada tahun 2012, dan sekitar 9 juta orang meninggal karena kanker pada tahun 2016 dan diperkirakan 22% diakibatkan oleh penggunaan tembakau (WHO, 2018). Serta data Globocan menyebutkan di tahun 2018 terdapat 18,1 juta kasus baru dengan angka kematian sebesar 9,6 juta kematian, dimana 1 dari 5 laki-laki dan 1 dari 6 perempuan di dunia mengalami kejadian kanker. Data tersebut juga menyatakan 1 dari 8 laki-laki dan 1 dari 11 perempuan, meninggal karena kanker. Angka kejadian penyakit kanker di Indonesia (136.2/100.000 penduduk) berada pada urutan 8 di Asia Tenggara, sedangkan di Asia urutan ke 23.

Berdasarkan data Riskesdas, prevalensi tumor/kanker di Indonesia menunjukkan adanya peningkatan dari 1.4 per 1000 penduduk di tahun 2013 menjadi 1,79 per 1000 penduduk pada tahun 2018. Prevalensi kanker tertinggi adalah di provinsi DI Yogyakarta 4,86 per 1000 penduduk, diikuti Sumatera Barat 2,47 79 per 1000 penduduk dan Gorontalo 2,44 per 1000 penduduk. Sedangkan angka kejadian untuk perempuan yang tertinggi adalah kanker payudara yaitu sebesar 42,1 per 100.000 penduduk dengan rata-rata kematian 17 per 100.000 penduduk yang diikuti kanker leher rahim sebesar 23,4 per 100.000 penduduk dengan rata-rata kematian 13,9 per 100.000 penduduk (Depkes, 2019).

Meningkatnya resiko penyakit kanker diakibatkan oleh perilaku gaya hidup antara lain seperti merokok, makanan cepat saji, dan perubahan reproduksi (termasuk paritas yang lebih rendah dan kemudian usia pada kelahiran pertama (Torre et al., 2015), diet yang salah, obesitas dan konsumsi alkohol juga berkontribusi terhadap meningkatnya insiden kanker payudara. Kanker payudara pada pria jarang terjadi, berkontribusi pada ~1% kasus. Faktor risiko utama termasuk gangguan klinis yang membawa ketidakseimbangan hormonal (terutama ginekomastia dan sirosis), paparan radiasi, riwayat keluarga yang positif, dan kecenderungan genetik (Senkus et al., 2015).

telah dilakukan karena pengobatan seperti radioterapi dan kemoterapi tidak terlalu menjanjikan dan memiliki berbagai efek samping (Ruba et al., 2017) . Salah satu tanaman yang dapat dimanfaatkan sebagai obat anti kanker adalah nanas (*Ananas comosus* L.) (gambar 1A dan 1B). Batang buah nanas serta bagian tanaman nanas lainnya selain daging buah kelazimannya tidak dikonsumsi melainkan dibuang dan menjadi limbah, untuk memanfaatkan limbah nanas ini maka kami tertarik akan melakukan kajian terhadap sel kanker payudara.

Berdasarkan penelitian terdahulu menunjukkan bahwa nanas sangat efektif dalam pencegahan dan pengobatan kanker, seperti pada pengobatan kanker paru- paru, leukimia, kanker testis, dan tumor otak (Dua & Srivastav, 2013). Didalam buah nanas terdapat vitamin dan mineral, dan bromelain. Bromelain terdiri dari enzim yang berbeda seperti tiol endopeptidase, fosfatase, glikosidase, peroksidase, selulase, ribonuklease bersama dengan komponen non-enzimatik seperti inhibitor protease, glikoprotein, karbohidrat, asam organik, pigmen berwarna dan senyawa rasa. Bromelain secara luas dikenal karena aktivitas proteolitiknya. Konsentrasi bromelain akan meningkat saat tanaman matang (Bogsan, C. S. dan Todorov, 2018).

Bromelain telah terbukti menginduksi jalur apoptosis dan antimetastatik dari jalur sel yang telah diberi perlakuan. Bromelain telah digunakan untuk mengobati demam dan gangguan pencernaan karena bromelain dapat diserap oleh usus manusia tanpa degradasi dan kehilangan aktivitas proteolitiknya. Aktivitas farmakologis lain dari bromelain, seperti pengurangan trombogenesis, pengurangan infeksi mikroba, anti hipertensi, anti inflamasi, serta anti tumorigenik. Bromelain juga memicu autophagy, dan apoptosis pada garis sel karsinoma mammae (Debnath, dkk, 2018).

Garis sel kanker payudara yang digunakan untuk eksperimen yang biasa digunakan adalah MCF-7, MDA-MB-231, SK-BR-3, dan Hs578T. Pada kegiatan ini dilakukan untuk mengetahui sitotoksitas senyawa bromelain pada nanas terhadap sel kanker pada kanker MCF-7. Sel MCF-7 telah berfungsi sebagai garis sel referensi mendasar untuk banyak studi genom, sebagian karena kemampuan untuk menghasilkan jumlah RNA / DNA yang tidak terbatas untuk memungkinkan studi fungsional dan validasi (Lee et al., 2015).



Gambar 1A.



Gambar 1B.

Metode Penelitian

Salah satu teknik yang digunakan dalam sintesis pada penulisan *narrative review* adalah dengan menggunakan matriks sintesis (*synthesis matrix*) yang dikelola berdasarkan *key studies* pada topik tertentu. Matriks sintesis ini sangat bermanfaat sebagai basis penelitian yang akan dilakukan. Matriks sintesis adalah sebuah tabel/diagram yang memungkinkan peneliti untuk mengelompokkan dan mengklasifikasi argumen-argumen yang berbeda dari beberapa artikel dan mengkombinasikan berbagai elemen yang berbeda untuk mendapatkan

kesan/simpulan terhadap keseluruhan artikel secara umum. Matriks sintesis dibuat dengan cara (1) identifikasi 6-12 artikel yang sangat relevan dengan fokus penelitian dan (2) buat kolom-kolom untuk mengidentifikasi beberapa hal, seperti (a) pertanyaan penelitian yang diajukan penulis, (b) metode yang digunakan, (c) karakteristik sampel penelitian, (d) persamaan yang ditemukan dan (e) perbedaan masing-masing artikel yang tidak ditemukan pada artikel yang lain (Rahayu et al., 2019).

Salah satu teknik yang digunakan dalam sintesis pada penulisan *narrative review* adalah dengan menggunakan matriks sintesis (*synthesis matrix*) yang dikelola berdasarkan *key studies* pada topik tertentu. Matriks sintesis ini sangat bermanfaat sebagai basis penelitian yang akan dilakukan. Matriks sintesis adalah sebuah tabel/diagram yang memungkinkan peneliti untuk mengelompokkan dan mengklasifikasi argumen-argumen yang berbeda dari beberapa artikel dan mengkombinasikan berbagai elemen yang berbeda untuk mendapatkan kesan/simpulan terhadap keseluruhan artikel secara umum. Matriks sintesis dibuat dengan cara (1) identifikasi 6-12 artikel yang sangat relevan dengan fokus penelitian dan (2) buat kolom-kolom untuk mengidentifikasi beberapa hal, seperti pertanyaan penelitian yang diajukan penulis, (b) metode yang digunakan, (c) karakteristik sampel penelitian, (d) persamaan yang ditemukan dan (e) perbedaan masing-masing artikel yang tidak ditemukan pada artikel yang lain (Rahayu et al., 2019).

Hasil dan Pembahasan

Sitotoksisitas Buah Nanas (*Ananas Comosus* L.) Terhadap Sel MCF-7

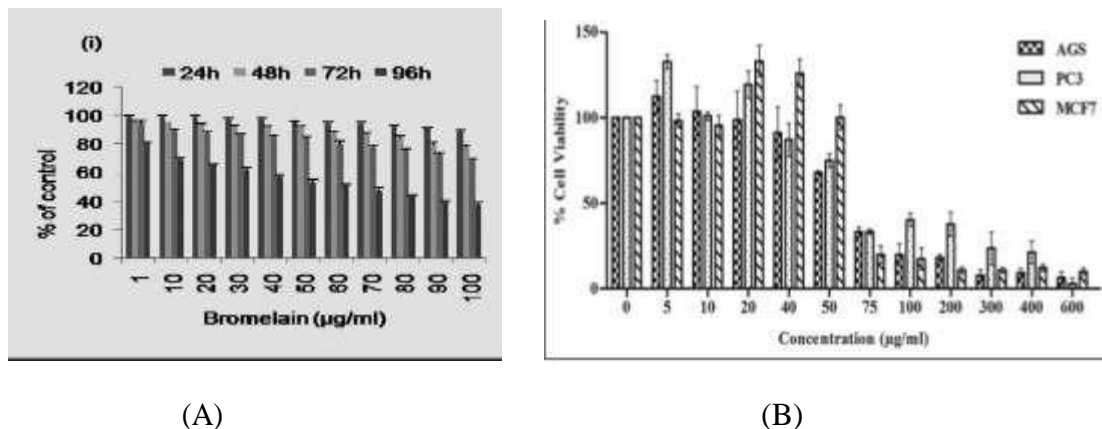
Pada tumbuhan nanas (*Ananas comosus* L.) telah teridentifikasi mengandung senyawa bromelain yang berfungsi sebagai anti kanker. Bromelain adalah enzim protease utama yang ditemukan pada tanaman nanas (*Ananas comosus* L.) yang telah dikenal secara kimiawi sejak 1876 dan diidentifikasi untuk pertama kalinya oleh Marcano pada tahun 1891. Kandungan bromelain melimpah pada batang dan buah tanaman nanas dan dapat juga diisolasi dalam jumlah kecil dari limbah nanas seperti inti, daun, kulit dll dengan tingkatan efek yang berbeda (S, Indumathy, K, K., K, S., & P, 2016).

Kandungan bromelain pada ekstrak heksan dari tujuh kultivar daun nanas telah dilakukan dan didapatkan hasil bahwa ekstrak heksan dari tujuh kultivar daun nanas dapat menghambat pertumbuhan sel tumor antara 34,17-97,69 % (Guedes et al., 2018). Menurut (Haiyan et al., 2020), Pada MCF 7, tingkat kelangsungan hidup sel yang dikultur bersama dengan bromelain dan diekstraksi dari jaringan kulit, pulpa, batang muda, batang dewasa, serta tangkai buah memiliki persentase 40 - 60%. Penelitian selanjutnya dilakukan oleh (Raeisi et al., 2019), persentase viabilitas sel MCF-7 pada konsentrasi IC50 berada dibawah 30 %.

Aktivitas Sitotoksik Bromelain Berdasarkan Nilai IC50

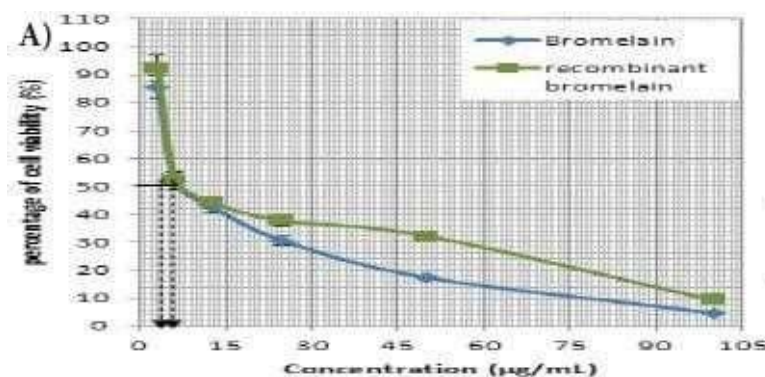
Aktivitas anti kanker ini telah dibuktikan oleh beberapa peneliti berdasarkan nilai IC50 yang merupakan nilai setengah konsentrasi hambat maksimal pada sel kanker. Menurut Kulpreet Bhui, dkk, 2010, bromelain memberikan efek penghambatan pada pertumbuhan sel MCF-7 setelah 96 jam dengan IC50 sebesar 60 µg/mL (Gambar 1A). Lalu menurut (Raeisi et al., 2019), nilai IC50 yang dapat menghambat pertumbuhan sel kanker MCF-7 diperoleh pada

konsentrasi 65 µg/mL (Gambar



Gambar 1. Nilai IC50 bromelain nanas dari (A) (Bhui et al., 2010) dan (B) (Raesi et al., 2019).

Sedangkan (Fouz et al., 2013), didapatkan hasil aktivitas sitotoksik bromelain komersial dan rekombinan yang ditentukan menggunakan uji sulforhodamine (SRB) dimana bromelain rekombinan dan bromelain komersial dapat memberikan pengaruh terhadap penurunan viabilitas sel MCF-7 dengan nilai IC50 masing-masing sebesar 5,13 dan 6,25 µg/mL, seperti pada gambar.



Gambar 2. Nilai IC50 dari bromelain rekombinan dan komersial

Dari ketiga penelitian yang telah dilakukan, terdapat satu perbedaan konsentrasi bromelain yang dapat menghambat 50% sel kanker MCF-7. Penggunaan bromelain komersial dan rekombinan membutuhkan konsentrasi yang lebih kecil untuk dapat menghambat pertumbuhan sel kanker MCF-7 dari pada ekstrak bromelain nanas. Weerapreeyakul dalam (Sirait et al., 2019), aktivitas sitotoksik dari ekstrak yang menyerang sel-sel kanker dapat diklasifikasikan menjadi tiga kategori. Kategori pertama dikatakan sangat aktif apabila memiliki nilai IC50 < 10 µg/mL, kategori kedua adalah aktif jika IC50 10-100 µg/mL dan kategori ketiga yaitu cukup aktif jika IC50 antara 100-500 µg/mL. Dengan demikian, bromelain nanas, komersial dan rekombinan memiliki aktivitas sitotoksik terhadap sel kanker MCF-7 dengan perbedaan keaktifan.

Pengaruh Konsentrasi Dibawah Konsentrasi Ic50

Konsentrasi yang lebih rendah dari konsentrasi IC50 dilakukan uji menggunakan induksi autophagy, didapatkan hasil bahwa autophagy yang diinduksi oleh bromelain sangat

diperlukan karena dapat meningkatkan apoptosis pada sel kanker MCF-7 (Bhui et al., 2010). (Raeisi et al., 2019), melakukan pengujian yang berbeda pada bromelain konsentrasi rendah tanpa menggunakan induksi autophagy dan didapatkan hasil bahwa pemberian bromelain pada konsentrasi rendah dapat menyebabkan sel kanker mengalami resistensi terhadap bromelain. Pada data yang ditunjukkan, konsentrasi 20-50 µg/mL mengalami peningkatan persentase kelangsungan hidup sel MCF-7 dibandingkan sel yang tidak diberi bromelain. Namun tidak dijelaskan lebih detail mengenai faktor-faktor yang mempengaruhi terjadinya resistensi.

Mekanisme Penghambatan Sel Kanker MCF-7 Oleh Bromelain

(Haiyan et al., 2020), melakukan penelitian mengenai transkripsi ekspresi gen. Bertujuan untuk mengetahui mekanisme yang terjadi pada bromelain saat menghambat pertumbuhan garis sel tumor payudara. Proses penghambatan yang terjadi melalui peningkatan ekspresi p53 dan Bax, serta penurunan ekspresi Cox-2 dan Bcl-2. proses tersebut mengindikasikan terjadinya apoptosis. senyawa yang digunakan untuk terapi kanker dapat menyebabkan kerusakan DNA dalam sel yang berakibat apoptosis melalui jalur p53 (Muhartono & Subeki, 2017). Apoptosis merupakan kematian sel secara terprogram yang pada dasarnya mengalami penurunan pada sel kanker. Sehingga banyak peneliti memprioritaskan pencarian suatu senyawa yang dapat menginduksi apoptosis pada sel kanker. Disisi lain, apoptosis juga merupakan proses aktif dengan menginduksi gen seperti Bax dan penekanan simultan gen seperti Bcl-2 (Nurhayati & Lusiyanti, 2014). Hal tersebut didukung oleh (Muhartono & Subeki, 2017), bahwa aktivasi apoptosis Bax akan membentuk mitochondrial apoptosis-induced channel (MAC) dan melakukan mediasi keluarnya sitokrom-c, sedangkan anti-apoptosis Bcl-2 akan menghalangi proses tersebut. Dapat disimpulkan bahwa senyawa bromelain dapat menghambat proliferasi dan menginduksi apoptosis sel kanker MCF-7.

Kesimpulan

Pada seluruh bagian tumbuhan nanas terindikasi mengandung bromelain yang memiliki aktivitas sitotoksik terhadap sel MCF-7. Aktivitas anti kanker dapat diketahui melalui nilai IC50. Untuk bromelain komersial dan rekombinan membutuhkan IC50 pada konsentrasi 5-6 µg/mL, sedangkan IC50 bromelain nanas membutuhkan konsentrasi diatas 60 µg/mL. Proses penghambatan pertumbuhan sel kanker payudara oleh bromelain terjadi dengan peningkatan ekspresi p53 dan Bax, serta penurunan ekspresi Cox-2 dan Bcl-2. Sehingga dapat diketahui bahwa senyawa bromelain juga dapat menginduksi apoptosis sel kanker MCF-7.

Bibliografi

- Bhui, K., Tyagi, S., Prakash, B., & Shukla, Y. (2010). Pineapple bromelain induces autophagy, facilitating apoptotic response in mammary carcinoma cells. *Biofactors*, 36(6), 474–482.
- Bogsan, C. S. dan Todorov, S. D. (2018). *Tropical Fruit : From Cultivation to Consumption and Health Benefit, Pineapple*. Nova Science Publisher.
- Dua, D., & Srivastav, N. S. (2013). Anti-cancerous and antioxidant potential of aqueous extracts of *Annona reticulata*, *Podophyllum peltatum*, *Psidium guajava*, *Ananas comosus*, *Carissa carandas* on MCF-7 cancer cell line. *Int J Integr Sci Innov Technol Sec*, 2(4), 15–19.
- Fouz, N., Amid, A., & Hashim, Y. Z. H.-Y. (2013). Cytokinetic study of MCF-7 cells treated with commercial and recombinant bromelain. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 14(11), 6709–6714.
- Guedes, J. A. C., de Godoy Alves Filho, E., Rodrigues, T. H. S., Silva, M. F. S., Souza, F. V. D., e Silva, L. M. A., Alves, R. E., Canuto, K. M., de Brito, E. S., & do Ó Pessoa, C. (2018). Metabolic profile and cytotoxicity of non-polar extracts of pineapple leaves and chemometric analysis of different pineapple cultivars. *Industrial Crops and Products*, 124, 466–474.
- Haiyan, S., Funing, M., Keming, L., Wei, S., Guiying, X., Rulin, Z., & Shenghe, C. (2020). Growth of breast cancer cells inhibited by bromelains extracted from the different tissues of pineapple. *Folia Biologica*, 68(3), 81–88.
- Lee, A. V, Oesterreich, S., & Davidson, N. E. (2015). MCF-7 cells—changing the course of breast cancer research and care for 45 years. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 107(7).
- Muhartono, M., & Subeki, S. (2017). Aktivitas Antikanker Senyawa Brusein-A terhadap Ekspresi Bax pada Tikus yang Diinduksi Dimetilbenz (α) antrasen. *Jurnal Kedokteran Universitas Lampung*, 1(3), 469–472.
- Nurhayati, S., & Lusiyanti, Y. (2014). Apoptosis dan respon biologik sel sebagai faktor prognosa radioterapi kanker. *Buletin Alara*, 7(3).
- Raeisi, F., Raeisi, E., Heidarian, E., Shahbazi-Gahroui, D., & Lemoigne, Y. (2019). Bromelain inhibitory effect on colony formation: an In vitro Study on human AGS, PC3, and MCF7 cancer cells. *Journal of Medical Signals and Sensors*, 9(4), 267.
- Rahayu, T., Syafril, S., Wekke, I. S., & Erlinda, R. (2019). *Teknik Menulis Review Literatur Dalam Sebuah Artikel Ilmiah*.
- Ruba, P. H., Maheshwari, M., Gupta, A., & Arora, A. (2017). Rachna (2017) Saffron: from flavour to anti-cancer. *Int J Applied Res*, 3, 311–314.
- S, Indumathy, K, K., K, S., & P, A. (2016). Extraction, Partial Purification and

Characterization of Bromelain Enzyme From Pineapple (*Ananas Comosus*). *Indo American Journal of Pharmaceutical Research*, 7((08)), 6–7.

Senkus, E., Kyriakides, S., Ohno, S., Penault-Llorca, F., Poortmans, P., Rutgers, E., Zackrisson, S., & Cardoso, F. (2015). Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 26, v8–v30.

Sirait, P. S., Setyaningsih, I., & Tarman, K. (2019). *Aktivitas Antikanker Ekstrak Spirulina Yang Dikultur Pada Media Walne Dan Media Organik*. JPHPI.

Torre, L. A., Bray, F., Siegel, R. L., Ferlay, J., Lortet-Tieulent, J., & Jemal, A. (2015). Global cancer statistics, 2012. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 65(2), 87–108.