

**SIRSAK DAN PENGOBATAN KANKER  
(SUATU KAJIAN BIOLOGI SEL MOLEKULER)  
Oleh : Astari Rahayu Dewi<sup>1</sup>, I Gusti Ngurah Puger<sup>2</sup>**

**Abstrak**

Dalam mengadopsi suatu tanaman yang berfungsi sebagai obat, minimal kita harus mengetahui secara pasti mengenai senyawa yang dikandung oleh bagian-bagian tanaman yang bersangkutan dalam kaitannya sebagai obat suatu penyakit. Seperti misalnya, air rebusan daun tanaman sirsak dapat digunakan sebagai obat kanker. Hal ini disebabkan oleh daun tanaman sirsak mengandung senyawa *acetogenin* dan *ribosome inactivating protein* (RIP). Senyawa *acetogenin* berfungsi untuk memblok ATP yang dihasilkan oleh mitokondria yang diintervensi oleh sel kanker, sehingga tidak berfungsi sebagai sumber energi dalam: pembelahan sel kanker, produksi *telomerase transkriptase balik* (TERT), dan penyalinan gen-gen telomer saat pembelahan sel kanker. Sedangkan *ribosome inactivating protein* berperan untuk memblok *telomerase transkriptase balik* (TERT) dalam menyalin gen-gen telomer saat pembelahan sel kanker. Melalui pemblok fungsi ATP dan *telomerase transkriptase balik* (TERT) menyebabkan sel-sel kanker tidak mampu untuk melakukan pembelahan sel, yang selanjutnya mengalami *apoptosis*.

**Kata kunci:** *Sirsak, kanker, dan biologi sel molekuler.*

**PENDAHULUAN**

Sudah diketahui bahwa penyakit kanker yang diderita oleh seseorang sangat bertalian dengan mitokondria dan telomer dari sel yang kena kanker. Adenosin triposfat (ATP) digunakan sebagai sumber energi oleh sel kanker untuk melakukan pembelahan secara terus-menerus. ATP ini diperoleh sel kanker dari proses memblok kerja mitokondria untuk keperluan sel kanker tersebut. Menurut Hole (1984), mitokondria merupakan ‘sumber kekuatan’ di mana respirasi aerobik

---

<sup>1</sup>Astari Rahayu Dewi adalah seorang Dokter

<sup>2</sup>I Gusti Ngurah Puger adalah seorang dosen di FKIP UNIPAS

melengkapi energi yang dilepaskan dalam bentuk molekul ATP (adenosin triposfat). Mungkin sebagian besar sel berisi sekurang-kurangnya 200 mitokondria, jumlah dan susunannya bergantung atas kebutuhan energi sel. Sel dengan keperluan energi yang tinggi berisi sejumlah besar mitokondria yang terkonsentrasi pada tempat pelepasan energi.

Masing-masing mitokondria berisi DNA dan ribosom dan dapat mensintesis beberapa protein dirinya sendiri. Organela-organela tersebut dapat mereplikasi-diri, muncul hanya melalui pembelahan dari mitokondria yang ada sebelumnya, dan ini dipikirkan bahwa DNA mereka berisi informasi genetik hereditas yang dibutuhkan untuk mengontrol pertumbuhan dan reproduksi mitokondria meskipun sel harus menyediakan beberapa enzim dan molekul esensial lainnya. Derajat autonomi yang tidak biasa ini menyediakan saran bahwa mitokondria diturunkan dari kehidupan-bebas (*free-living*), organisme prokaryotik (serupa bakteri) yang bergabung ke dalam sel yang lebih besar sebagai endosimbion selama evolusi.

Di pihak lain, sel-sel kanker bisa mempertahankan telomer sel, sehingga mampu membelah berulang-ulang. Kromosom-kromosom berisi genom-genom pada molekul-molekul DNA mereka. Setelah tahun 1930, Herman Muller (penerima Nobel tahun 1946) dan Barbara McClintock (penerima Nobel tahun 1983) telah mengamati bahwa struktur pada akhir kromosom, juga disebut telomer, tampaknya mencegah kromosom dari berfusi ke masing-masing yang lainnya. Mereka mencurigai bahwa telomer dapat mempunyai peranan perlindungan, tetapi bagaimana mereka beroperasi masih menyisakan misteri.

*Telomer* ([telomeres](#)) sebetulnya merupakan bagian paling ujung dari [DNA](#) linier. Meskipun termasuk dalam untai DNA, telomer bukan tidak mengkode [protein](#) apapun, sehingga bukan merupakan [gen](#). Telomer berperan penting dalam menjaga kestabilan [genom](#) tiap [sel](#). Dengan adanya telomer, [penggandaan DNA](#) yang berlangsung sebelum [pembelahan sel](#) dapat dilakukan secara tuntas.

Bagian DNA telomer setiap melakukan proses pembelahan sel akan berperan di dalam membentuk molekul RNA yang berperan sebagai cetakan-balik dari bagian DNA yang disalin. Misalnya, bagian DNA yang disalin oleh RNA pada

telomer adalah TTAGGG, maka cetakannya menjadi AAUSSH. Ingat, setiap ada kode U, yang menunjukkan urasil berarti cetakan itu ada pada posisi RNA. Setelah sel kanker selesai membelah, pada bagian telomernya akan kembali tercetak TTAGGG. Pencetakan gen tersebut dibantu oleh telomerase, yang berperan sebagai transkriptase balik, yakni mensintesis DNA dari suatu template RNA. Persediaan ATP dari mitokondria dan telomerase inilah yang menyebabkan sel-sel kanker mampu membelah secara tidak terbatas.

Obat herbal yang dialternatifkan untuk mencegah persediaan ATP dari mitokondria dan memotong terbentuknya template ARN pada ujung telomer adalah rebusan daun sirsak. Menurut Mardiana dan Ratnasari (2014), sirsak (*Annona muricata*) lebih dikenal sebagai tanaman buah. Namun, seiring dengan penelitian terhadap tanaman tersebut, kini populer sebagai tanaman obat. Berbagai penelitian menunjukkan bahwa tanaman sirsak mengandung banyak khasiat terutama sebagai obat-obatan. Sebenarnya, hal ini telah lama dilaporkan lembaga-lembaga penelitian di Amerika Serikat bahwa sirsak memiliki kemampuan sebagai pembunuh alami sel kanker, bahkan keampuhannya 10.000 kali lebih kuat dari kemoterapi.

Pendapat di atas sehaluan dengan pernyataan Duryatmo (2011), yang pada hakikatnya menyatakan pada daun sirsak terdapat zat yang dapat menghambat ATP. ATP berperan sebagai sumber energi di dalam tubuh. Sel kanker membutuhkan banyak energi sehingga membutuhkan banyak ATP. Zat yang dikandung daun sirsak masuk dan menempel di reseptor dinding sel dan merusak ATP di dinding mitokondria. Dampaknya produksi energi di dalam sel kanker pun berhenti dan akhirnya sel kanker mati. Hebatnya zat yang dikandung daun sirsak sangat selektif. Hanya menyerang sel kanker yang memiliki kelebihan ATP. Senyawa itu tidak menyerang sel-sel lain yang normal di dalam tubuh. Dahsyatnya, daun sirsak membunuh sel kanker usus besar hingga 10.000 kali lebih kuat dibanding andriamycin dan kemoterapi.

Zat-zat atau senyawa yang dikandung oleh daun sirsak perlu ditelusuri lebih lanjut. Hal ini bertujuan untuk mengetahui bagian senyawa yang mana pada daun sirsak yang berfungsi untuk membunuh sel kanker. Bahkan lebih spesifik lagi,

senyawa tersebut berperan untuk menghambat bagian-bagian yang mana pada sel kanker, sehingga sel kanker tidak bisa berkembang lebih lanjut.

Berkaitan dengan kenyataan-kenyataan yang sudah dikemukakan, dalam artikel ini akan dipertelakan senyawa-senyawa yang terkandung pada daun sirsak dalam kaitannya dengan pengobatan kanker.

### **Kajian Daun Sirsak**

Sirsak (*Annona muricata*) merupakan tanaman tropis yang buahnya memiliki aroma dan rasa khas. Daging buahnya berwarna putih susu, rasanya manis-asam dan berbiji kecil. Buah ini mudah didapat, mulai dari pasar tradisional sampai supermarket. Buah sirsak pun bisa diolah menjadi berbagai macam sajian. Selain bervitamin, sirsak juga banyak mengandung mineral dan zat fitokimia yang berkhasiat untuk kesehatan.

Dalam sistematika tumbuhan (taksonomi), tanaman sirsak diklasifikasikan sebagai anggota famili Annonaceae dengan nama ilmiah *A. Macrocarpa*, *A. Bonplandiana*, *A. Cearensis*, dan *Guanabanus muricatus*. Tanaman sirsak berkerabat dekat dengan srikaya (*Annona squamosa* Linn).

Di berbagai negara, buah ini dikenal dengan nama *thurian thet*, *thurian khaek* (Thailand); *guayabano* (Filipina); *graviola* (Brasil); *guanabana/ guanabano* (Spanyol); *corossol*, *epineux cachiman epineux* (Perancis); *toge-banreisi* (Taiwan); *durian benggala* (India); *sauersack sausap* (Papua Nugini); dan *strachelannone* (Jerman). Dalam bahasa Inggris, buah sirsak dikenal dengan istilah *soursop* karena rasanya yang manis keasaman. Adapun nama daerah sirsak di beberapa wilayah Indonesia dikenal sebagai *nangka sebrang*, *nangka landa* (Jawa); *nangka walanda*, *sirsak* (Sunda); *nangka buris* (Madura); *srikaya jawa* (Bali); *deureuyan belanda* (Aceh); *durio ulondro* (Nias); *serekaya* (Bugis); *jambu landa* (Lampung); serta *durian betawi* (Minangkabau) (Mardiana dan Ratnasari, 2014).

Lebih lanjut dikatakan, sirsak merupakan tanaman tropis yang bersifat tahunan (perennial). Sirsak berupa tanaman perdu dengan tinggi sekitar 3-10 m. Deskripsi mengenai bagian-bagian tanaman sirsak sebagai berikut.

1. Tajuk sirsak memiliki bentuk unik, yaitu bercabang hampir mulai dari pangkalnya. Pertumbuhannya dapat terjadi sepanjang tahun. Tanaman ini memiliki kayu yang keras, tetapi umumnya kecil, agak liat, dan mudah patah. Arah percabangannya tidak menentu dan berserakan sehingga sulit diatur.
2. Daun sirsak berbentuk bulat panjang dengan ujung lancip pendek, berukuran (8-16) cm x (3-7) cm. Tangkai daun panjangnya 3-7 mm. Daun tuanya berwarna hijau tua, sedangkan daun muda berwarna hijau kekuningan. Daun sirsak tebal dan agak kaku dengan urat daun menyirip atau tegak pada urat daun utama. Aroma yang ditimbulkan daunnya terkadang menimbulkan bau yang tidak sedap.
3. Akar tanaman sirsak cukup dalam karena dapat menembus tanah sampai kedalaman 2 m. Akar sampingnya cukup banyak dan kuat sehingga baik untuk konservasi lahan yang miring karena dapat mencegah erosi.
4. Tanaman sirsak berbunga sepanjang tahun. Bunga muncul dari ketiak daun, cabang, ranting, dan ujung cabang. Bunga-bunga akan muncul secara teratur, 1-2 kuntum berada pada perbungaan yang pendek, berwarna kuning kehijauan. Pertumbuhannya akan meningkat pada musim kering. Aroma yang ditimbulkan bunga sirsak berbau tidak sedap sehingga jarang ada serangga yang membantu proses penyerbukan.
5. Buah sirsak termasuk buah semu, daging buah lunak atau lembek, berwarna putih, berserat, dan berbiji hitam pipih. Kulitnya berduri, tangkai buah menguning. Buah sirsak yang sudah matang mempunyai berat sekitar 500 g, warna kulit agak terang, hijau kekuningan, dan mengkilap. Bagian ujungnya agak membulat dengan diameter sekitar 5 cm, diameter bagian tengah sekitar 7 cm, serta panjang buah kurang lebih 17 cm. Biasanya, buah siap dipanen setelah tiga bulan dari terjadinya pembungaan. Kerapatan duri maksimal 2-3 buah per 4 cm (diukur pada bagian buah yang durinya paling jarang), buahnya empuk merata, rasa manis atau manis asam segar, serta beraroma khas.

6. Buah sirsak mengandung banyak biji. Biji berbentuk bulat seperti telur sungsgang, berukuran 2 cm x 1 cm, serta berwarna coklat kehitaman dengan permukaan mengkilap.

Di Indonesia terdapat beberapa jenis tanaman sirsak yang telah dibudidayakan di berbagai daerah. Karena dibudidayakan di berbagai daerah, maka masing-masing jenis memiliki karakteristik sendiri-sendiri. Menurut Prihatmo (2011), di Indonesia terdapat empat jenis sirsak, yakni:

1. *Sirsak biasa.*

Jenis sirsak ini memiliki ukuran buah kecil sampai sedang. Buah memiliki kandungan air tinggi dan tidak bertepung dengan rasa manis bercampur asam. Kulit buah licin dan berduri. Jenis sirsak ini paling sering dijumpai di seluruh daerah nusantara.

2. *Sirsak mandalika.*

Sirsak jenis Mandalika memiliki ukuran hampir sama dengan sirsak biasa, namun kulit buahnya berduri tajam (lancip) dan jarang-jarang. Daging buah berwarna kuning dengan rasa manis dan memiliki biji banyak.

3. *Sirsak Bali atau sirsak Mentega.*

Sirsak jenis ini tidak berbintil atau berduri alias gundul kulit buahnya. Ukuran buah sirsak Bali relatif kecil dengan warna coklat kekuning-kuningan pada saat matang. Daging buahnya berasa manis bercampur rasa asam. Tanaman sirsak jenis ini memang berasal dari Bali.

4. *Sirsak ratu.*

Sirsak jenis ratu pertama kali dibudidayakan di daerah Pelabuhan Ratu, Jawa Barat, yang oleh karenanya disebut sirsak ratu. Ciri sirsak ratu ini adalah

memiliki buah berukuran besar pada saat masak, beratnya bisa mencapai 3 kg. Kulit buah berwarna hijau mengkilap dan berduri. Daging buah kering bertepung dan rasanya manis dengan sedikit rasa asam. Sirsak ratu memiliki tingkat keasaman yang rendah dan paling cocok diolah sebagai minuman segar.

Pada awalnya, sirsak hanya dimanfaatkan sebagai buah segar atau bahan minuman dan sebagai bahan makanan kecil. Buah sirsak juga dapat dimakan dalam keadaan segar sebagai pencuci mulut. Bisa juga dicampur dengan es krim, susu, atau dijadikan minuman yang lezat, seperti di Indonesia, Kuba, dan sebagian Amerika. Akan tetapi, buah ini lebih sering dimakan dalam bentuk *'puree'* setelah daging buahnya diperas dan disaring. Buahnya juga dapat dijadikan selai buah, sari buah (setelah dicampur gula), atau sirup. Di Indonesia, sirsak dapat diolah menjadi dodol dengan cara memanaskan daging buahnya dalam air dan diberi gula sampai campurannya mengental. Di Filipina, buah sirsak muda beserta bijinya yang masih lunak digunakan sebagai sayuran. Buah tua yang masih keras dapat dibuat kue yang lezat rasa dan aromanya.

Suku Indian di Amerika Selatan selama berabad-abad telah menggunakan berbagai bagian dari pohon sirsak, termasuk daun, kulit akar, buah, dan bijinya sebagai obat penyakit jantung, asma, gangguan hati, dan arthritis.

Menurut Pritasari (2012), seiring perkembangan teknologi, kandungan dan khasiat tanaman sirsak mulai terkuak. Berbagai penelitian menunjukkan bahwa tanaman sirsak mengandung banyak khasiat sebagai obat. Bagian tanaman sirsak, mulai dari daun, bunga, buah, biji, akar, sampai kulit batang dan akarnya pun dapat dimanfaatkan sebagai obat. Bahkan daun sirsak merupakan bagian dari tanaman sirsak yang paling sering digunakan sebagai obat. Sejak dahulu, masyarakat di daerah Kalimantan sering menggunakannya untuk mengobati demam. Di Madagaskar, daun sirsak digunakan untuk mengobati penyakit lever.

Pemanfaatan daun sirsak sebagai obat herbal, sebetulnya sejalan dengan pendapat Parikesit (2011). Menurutnya, penggunaan obat herbal sebagai obat beragam penyakit, sebetulnya sama saja dengan penggunaan obat tradisional. Sejak ribuan tahun lalu, pengobatan tradisional sudah ada di Indonesia, atau jauh sebelum

pelayanan kesehatan formal dengan obat-obatan modern dikenal oleh masyarakat. Pengobatan tradisional dengan memanfaatkan tumbuhan berkhasiat obat merupakan pengobatan yang diakui masyarakat dunia, sekaligus menandai kesadaran kembali ke alam (*back to nature*) untuk mencapai kesehatan secara optimal dan mengatasi berbagai penyakit secara alami.

Obat tradisional sejak zaman dahulu memainkan peranan penting dalam menjaga kesehatan, mempertahankan stamina, dan mengobati penyakit. Oleh karena itu, obat tradisional masih berakar kuat dalam kehidupan masyarakat hingga kini.

Sehubungan dengan daun sirsak sebagai obat kanker, perlu kiranya diketahui mengenai senyawa yang dikandungnya. Dengan mengetahui senyawa-senyawa yang dikandung tersebut, kita akan bisa menghubungkan dengan bagian-bagian pada kanker yang bisa dihambat, sehingga perkembangan kanker tersebut tidak berlanjut. Menurut Duryatmo (2011), kandungan daun sirsak sudah lama diteliti oleh periset-periset di Indonesia. Misalnya, peneliti di Sekolah Ilmu dan Teknologi Hayati Institut Teknologi Bandung, Prof. Soelaksono Sastrodihardjo, Ph.D. yang meriset daun sirsak bersama Jerry L. McLaughlin menemukan senyawa aktif *acetogenins*. Mereka melakukan uji praklinis dengan memanfaatkan beragam sel kanker seperti sel kanker paru-paru dan pankreas. Tujuan penelitiannya adalah mengembangkan ilmu pengobatan untuk mengatasi kanker. Demikian kata doktor biologi alumnus Champaign Urbane University Amerika Serikat itu.

Sehaluan dengan temuan Sastrodihardjo dan McLaughlin, lebih lanjut Mardiana dan Ratnasari (2014) menyatakan daun sirsak mengandung senyawa *acetogenin*. Zat-zat yang mengandung senyawa acetogenin, misalnya *asimisin*, *bulatacin*, dan *squamosin*. Disinyalir, ketiga golongan *acetogenin* yang dikandung oleh daun sirsak berkaitan erat dengan obat herbal dari kanker.

Riset mengenai kandungan daun sirsak tidak hanya berhenti sampai ditemukannya senyawa *acetogenin* saja. Hal ini terbukti dari dilakukannya riset lanjutan daun sirsak oleh periset di Pusat Studi Biofarmaka IPB, Prof. Dr. Latifah K. Darusman, hingga kini meriset komponen kimia yang dominan di daun sirsak.



Sedangkan peneliti di Universitas Gadjah Mada, Prof. Dr. Sismindari, meriset khasiat biji dan daun srikaya yang kaya *ribosome inactivating protein* (RIP). Oleh karena sirsak dan srikaya satu genus, dipastikan daun sirsak juga mengandung RIP. RIP ini sangat berkaitan erat dengan penghambatan pembelahan sel kanker secara berkelanjutan (Duryatmo, 2011).

## **Penyakit Kanker**

Penyakit kanker merupakan ranking kedua yang menyebabkan kematian di Amerika Serikat, sedang di Indonesia menempati ranking keempat setelah penyakit jantung, diabetes (kencing manis), dan hipertensi (tekanan darah tinggi). Banyak waktu dan uang telah dikeluarkan untuk mengetahui penyebab penyakit kanker, cara menghindarinya, dan cara pengobatannya. Dari hasil penelitian terhadap banyak silsilah keluarga diperoleh petunjuk bahwa baik kemungkinan untuk mendapat penyakit kanker maupun macamnya kanker itu dipengaruhi oleh keturunan, berarti gen-gen nukleair ikut mengambil peranan. Berbagai penelitian pada hewan menghasilkan suatu pendapat bahwa penyakit kanker pada hewan ada hubungannya dengan virus. Sebagai contoh, virus sarkoma Rous pada binatang unggas dan virus Rauscher menimbulkan penyakit leukemia pada tikus. Suatu macam kanker pada manusia, yang disebut lymphoma burkitt, diketahui penyebarannya seperti epidemi di antara golongan populasi tertentu di benua Afrika. Sekarang bahkan telah diketahui bahwa agen-agen tertentu bersifat karsinogenik, berarti bahwa lingkungan juga dapat ikut berperan.

Dalam tahun 1975 hadiah Nobel dalam bidang kesehatan dan fisiologi telah diberikan kepada tiga orang, yaitu David Baltimore, Renato Dulbecco, dan Howard Temin, yang telah berhasil memberi keterangan tentang asalnya kanker. Mereka menunjukkan adanya hubungan antara virus tumor dengan gen-gen nukleair. Mereka mengatakan bahwa RNA (asam ribonukleat) dari virus tumor dapat menginfeksi sel, dan melalui transkripsi terbalik (DNA dibuat dari template RNA) akan terbentuk pita DNA komplementer yang dapat mengadakan integrasi dengan kromosom nukleair. Sel menjadi lisogenik (rusak), dan DNA virus yang masuk

dapat diteruskan dari satu generasi ke generasi selanjutnya. Dalam keadaan tertentu provirus dalam kromosom nukleair dapat terlepas dan dapat mengadakan replikasi sendiri dalam bentuk RNA sitoplasma. Bila genom virus telah lengkap, dapat terjadi infeksi virus seperti biasanya. Bila genom tidak lengkap (barangkali tidak semuanya dilepaskan dari kromosom), maka dapat dihasilkan perubahan yang jahat di dalam sel. Teori inilah yang terkenal sebagai *teori onkogen* yang menginduksi kanker. Untuk menguatkan teori ini ialah bahwa galur virus yang diisolasi dari berbagai macam kanker dapat mengubah sel-sel normal dalam kultur jaringan menjadi sel-sel yang memiliki pertumbuhan tak teratur, dan bila sel-sel ini ditransplantasikan ke binatang percobaan, timbullah kanker.

Agen-agen karsinogenik (yang dapat menimbulkan kanker) seperti sinar radioaktif, benzin, nikel, arsen, vinilklorid, gas mustard, fenaserin, siklomat, dapat menstimulasi lepasnya provirus. Juga bertambah usianya sel-sel dapat merupakan faktor, dan karena itu kanker lebih sering terdapat pada orang berusia lanjut. Juga pemakaian obat yang mengurangi kekebalan dapat menyebabkan meningkatnya kemungkinan mendapat kanker (Suryo, 1995).

Pada orang sehat, rupa-rupanya immunoglobulin dapat mengenal produk dari gen virus asing pada permukaan sel, dan merusak sel-sel demikian sebelum sel-sel itu memperbanyak diri. Penemuan ini memberi harapan kepada kita bahwa suatu waktu kita dimungkinkan untuk mengawasi kanker dengan cara memberikan *antibody* (zat anti) kepada pasien, atau melalui vaksinasi yang dapat menstimulasi pasien untuk membentuk antibodi. Orang berusia lanjut sudah berkurang kemampuannya untuk membentuk antibodi, karena itu penyakit kanker lebih umum terdapat pada orang berusia lanjut.

Pernyataan di atas mengandung ide yang sama dengan pernyataan Yatim (2009), bahwasannya hampir semua penyakit kanker, baik darah, jaringan lunak, maupun jaringan padat, ternyata mengandung aberasi kromosom. Dapat dipahami kenapa di negara maju diagnosa klinis terhadap sejenis kanker sering harus ditunjang oleh diagnosa sitogenetika. Terutama dalam memperkirakan kelanjutan

penyakit itu serta kemungkinan untuk sembuh (*prognosa*), dan jenis terapi yang tepat, harus ditunjang oleh analisis kromosom.

Mengenai aberasi kromosom sebetulnya sudah tidak asing lagi bila dihubungkan dengan kanker. Aberasi artinya menyimpang. Aberasi kromosom adalah mutasi besar yang menyebabkan jumlah atau struktur kromosom berubah. Penyebab aberasi sama dengan mutasi gen, ada berupa bahan fisika dan kimia, ada pula berupa bahan biologi. Cuma saja sinar gelombang pendek yang non-radioaktif, yaitu sinar ultraviolet tidak sampai menyebabkan aberasi kromosom. Kebanyakan penyebab aberasi itu ialah sinar radioaktif, bahan kimia residu insektisida dan herbisida, asap pembakaran, dan virus.

Negeri kita dibombardir oleh pestisida, herbisida, dan obat apkiran dari negara maju. Di kota besar penyebab aberasi ialah asap knalpot kendaraan bermotor. Kendaraan itu demikian rapat memenuhi jalan raya sehingga perjalanan jadi macet kronis, menyebabkan orang 3-5 kali lipat lebih lama di jalan daripada di daerah pinggiran atau pedesaan. Berarti 3-5 kali lipat pula orang terpapar kepada pencemaran oleh asap kendaraan itu.

Jalan raya dan trotoar centang perenang dan berdebu kronis, selokan dan kali mampet, warna airnya hitam, tergenang abadi bertahun-tahun. Jika hujan turun, air itu meluap ke jalan besar dan halaman, dan setelah hari panas ia kering dan membentuk debu yang beterbangan, lalu hinggap pada minuman dan makanan di jongko pinggir jalan dan pasar. Itu semua mengandung bahan penyebab aberasi, sehingga sel-sel tubuh penduduk kota besar banyak mengandung *kromosom aberrant*.

Sedangkan di desa dan dusun sumber pencemar yang menciptakan *kromosom aberrant* ialah residu pestisida dan herbisida, yang memenuhi udara, air, dan tanah sawah, kebun, dan perkebunan besar. Ada di antara residu itu yang bersifat mirip hormon estrogen, yang dapat mengganggu perimbangan hormon tubuh para wanita. Ini sama halnya kalau wanita itu sudah berumur 40 tahun plus estrogen dalam tubuhnya menurun sehingga mengganggu perimbangan hormon secara keseluruhan dalam mengatur metabolisme dan aktivitas sel.

Berbicara mengenai kanker, sebetulnya kebanyakan kanker muncul dari sel-sel somatis. Tetapi salah satu sifat krusial yang menegakkan sel kanker dari sel somatis normal adalah kemampuannya untuk membelah secara tidak terbatas. Ini menghasilkan sebagian besar (85-90%) sel-sel kanker yang mempunyai kemampuan kembali untuk mensintesis tingkat telomerase yang tinggi melalui siklus sel, dan selanjutnya mampu mencegah pemendekan telomer mereka lebih lanjut.

Barangkali agen-agen yang mencegah ekspresi gen telomerase –atau mencegah tindakan enzim akan menyediakan senjata baru dalam pertarungan melawan kanker. Tetapi jika aktivitas telomerase walaupun hanya sekilas adalah esensial untuk semua sel, kita harus lebih berhati-hati, dan jika kurang telomerase akan mempercepat penuaan jaringan yang bergayut pada pembentukan sel-sel yang lebih baru untuk sehat secara berkelanjutan –suatu penjualan yang tidak bisa mempunyai harga (BiologyPage, 2009).

Telah diulas sebelumnya bahwa sel-sel somatis yang normal sebetulnya tidak mempunyai atau kalau pun toh ada jumlahnya tidak mencolok seperti pada sel-sel kanker. Jika sudah mengalami siklus pembelahan dalam batas-batas tertentu, telomer pada ujung-ujung kromosom tidak mampu lagi untuk menstimulasi proses pembelahan. Pada saat ini, sel-sel tersebut akan mengalami penuaan (*senescence*) dan akhirnya kematian (*apoptosis*). Pernyataan ini sebetulnya sehaluan dengan pernyataan Yatim (2009), bahwasannya sel-sel tubuh yang sudah dalam bentuk definitif, artinya tidak membelah lagi dan sudah menjadi sel otot, sel epidermis, sel saraf, sel darah, dan sebagainya, tidak lagi memiliki telomerase. Karena itu untuk pembelahan sel perlu ada enzim itu agar kromatin tetap utuh. Jika tidak ada kromatin digerosoti enzim, sehingga pada tiap pembelahan sel berikut makin lama makin pendek. Jika kromatin sudah terlalu pendek tiba waktunya mereka tidak lagi mengandung cukup gen untuk memelihara kehidupan sel sehingga ia jadi mati.

Pada hakikatnya, kanker sukar diobati karena melibatkan dua hal pokok, yakni mitokondria pada sel yang diintervensi dan enzim telomerase yang berperan untuk mencegah telomer menjadi pendek. Mitokondria yang diintervensi secara

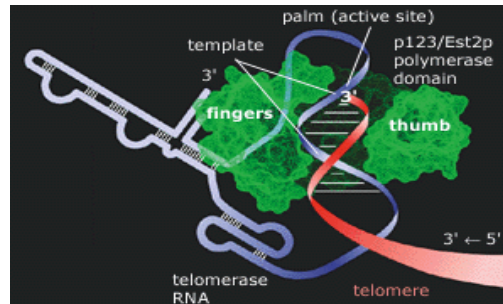
berkelanjutan menyediakan ATP untuk keperluan pembelahan sel secara terus-menerus. Di samping itu juga, ATP digunakan untuk menghasilkan enzim telomerase secara terus-menerus, sehingga telomer sel yang diintervensi tidak memendek. Walaupun sel yang diintervensi tersebut melakukan proses pembelahan secara terus-menerus.

Komposisi protein telomerase manusia telah diidentifikasi pada tahun 2007 oleh Scott Cohen dan timnya pada *The Children's Medical Research Institute* di Australia. Ini berisi dua molekul, masing-masing adalah telomerase transkriptase balik (TERT), RNA telomerase (TR atau TERC), dan dyskerin (DKC1) manusia. Gen-gen subunit telomerase adalah TERT, TERC, DKC1, TEP1, dan sebagainya, berlokasi pada kromosom-kromosom yang berbeda genom manusia. Gen TERT manusia (hTERT) diterjemahkan ke dalam protein yang mengandung 1132 asam amino. Protein TERT adalah berurutan pada kebanyakan eukariotik. Polipeptida TERT berlekatan dengan TERC, suatu RNA yang tidak-mengkode (pada manusia terdiri atas 451 nucleotida). TERT mempunyai struktur 'berselaput' yang mengizinkan membungkus sekeliling kromosom untuk menambahkan pengulangan untaian-tunggal telomer (Britt, 2009).

TERT merupakan suatu transkriptase balik, suatu kelas enzim yang menciptakan untaian-tunggal DNA dengan menggunakan untaian-tunggal RNA sebagai cetakan. Enzim-enzim kelas ini (bukan TERT secara khusus, tetapi salah satu yang diisolasi dari virus) dimanfaatkan oleh ilmuwan-ilmuwan pada proses biologi molekuler transkriptase balik PCR (RT-PCR), yang mengizinkan kreasi beberapa kopi DNA dari suatu urutan target menggunakan RNA sebagai cetakan. Sebagaimana pernyataan di atas, TERT membawa sekeliling *template* dirinya-sendiri, TERC.

Resolusi struktur protein tinggi dari *Tribolium castaneum* mengkatalisis sub-unit telomerase TERT yang dikode pada tahun 2008 oleh Emmanuel Skordalakes dan timnya pada *The Wistar Institute* di Philadelphia. Pengungkapan struktur menyatakan protein berisi empat ranah pemertahanan (ranah terikat-RNA –TRBD), jari (*fingers*), telapak tangan (*palm*), dan ibu jari (*thumb*), diorganisasi ke

dalam konfigurasi cincin yang membagi sifat-sifat umum dengan retroviral transkriptase balik, RNA viral polimerase, dan DNA famili-B bakteriofage polimerase (Kech, 2003). Untuk mendapatkan gambaran yang jelas mengenai struktur telomerase menurut Kech, dapat dikaji Gambar 1.



Gambar 1. Struktur telomerase dalam keadaan bekerja. Enzim telomerase kompleks berisi komponen RNA dan komponen protein. Komponen protein mengkatalisis sub-unit yang bertindak sebagai transkriptase balik (*green*), menggunakan RNA telomerase (*blue/white*) sebagai cetakan untuk menambahkan urutan telomer secara berulang untuk untaian telomer DNA.

Menurut BiologyPages (2009), telomerase merupakan suatu enzim yang menambahkan urutan pengulangan telomer ke untaian DNA 3' akhir. Melalui pemanjangan benang ini, DNA polimerase sanggup melengkapi sintesis bagian akhir yang tidak lengkap dari benang yang berlawanan. Telomer pada hakikatnya merupakan: (1) sebuah ribonukleoprotein, (2) molekul RNA-nya tunggal –disebut TERC (*Telomeres RNA Component*) yang melengkapi suatu *template* AAUCCC (pada mammalia) untuk menunjukkan penyisipan TTAGGG, (3) komponen proteinnya –disebut TERT (*Telomeres Reverse Transcriptase*) yang melengkapi tindakan katalisis, dan (4) selanjutnya telomerase merupakan suatu transkriptase balik, yang mensintesis DNA dari suatu template RNA.

### **Keterkaitan Air Rebusan Daun Sirsak dan Pengobatan Kanker**

Pada tahun 2011, penulis membaca artikel di majalah *Trubus* dengan judul '*Daun Sirsak VS Kemoterapi (Ribuan Kali Lebih Kuat)*.' Pada artikel tersebut diulas bahwa dengan merebus 25 lembar daun sirsak yang sudah tua dengan tiga gelas air, lalu biarkan sampai kira-kira dua gelas. Air rebusan daun sirsak tersebut diminum setiap pagi dan sore hari, dapat mengobati kanker usus, prostat, paru-paru, dan pankreas. Penggunaan air rebusan daun sirsak memiliki efek 10.000 kali lebih kuat bila dibandingkan dengan efek kemoterapi dalam membunuh sel-sel kanker. Informasi pada artikel ini, diperoleh setelah penulis membawakan orasi ilmiah di Universitas Panji Sakti (Unipas) pada tanggal 19 Oktober 2010.

Orasi ilmiah yang penulis bawakan berjudul '*Penekanan Jumlah Mitokondria dan Eradikasi Telomerase dalam Terapi Penyakit Kanker (Suatu Kajian Biologi Molekuler)*.' Ternyata, informasi yang tertuang dalam orasi ilmiah penulis berkaitan erat dengan informasi pada artikel yang tertuang dalam majalah *Trubus* edisi Januari 2011. Informasi pada orasi ilmiah penulis sebetulnya berada pada tataran teoretis, artinya secara teori bagian mana yang harus diputus agar sel-sel kanker bisa dibunuh. Pada orasi ilmiah tersebut, penulis menawarkan suatu solusi, yakni sepanjang mitokondria yang menyediakan ATP bagi sel kanker bisa ditekan seminimal mungkin, maka sel kanker tidak bisa membelah secara berkelanjutan. Lebih lanjut, enzim telomerase, atau menurut Britt (2009) dikenal sebagai telomerase transkriptase balik (TERT) harus diputus perannya. Solusi yang penulis tawarkan ini, ternyata sejalan dengan fungsi dari senyawa-senyawa yang dikandung oleh daun sirsak. Pada hakikatnya, daun sirsak mengandung senyawa *acetogenin*, yang berfungsi untuk memutus penghasilan ATP bagi sel kanker. Di samping itu, daun sirsak juga mengandung senyawa *ribosome inactivating protein* (RIP), yang berfungsi untuk memutus peran telomerase transkriptase balik di dalam menyalin kembali bagian telomer yang terkikis saat pembelahan sel kanker lewat cetakan yang dikenal dengan RNA telomerase.

Salah satu hasil penelitian terkait dengan sirsak adalah yang dilakukan oleh peneliti dari Universitas Purdue, Indiana, Amerika Serikat. Dari hasil penelitian tersebut membuktikan bahwa daun sirsak (*Annona muricata*) manjur mengatasi berbagai penyakit kanker, antara lain kanker paru-paru, ginjal, pankreas, dan usus

besar. Kemampuan sirsak ini tak lain karena ditemukan kandungan senyawa aktif yang dikenal dengan sebutan *acetogenin*. Dari berbagai laporan diketahui bahwa *acetogenin* dapat menghambat ATP yang merupakan sumber energi kanker untuk berkembang.

Di samping ATP digunakan sebagai sumber energi untuk melakukan pembelahan sel kanker, juga berperan sebagai sumber energi bagi telomerase transkriptase balik (TERT) di dalam menyalin kembali kode genetik telomer yang terkikis saat sel kanker mengalami pembelahan. Dalam hal penyalinan kode genetik telomer berlaku hukum pencetakan terbalik dengan sintesis protein. Pada sintesis protein yang berlaku sebagai sumber cetakan adalah DNA, sedangkan pada penyalinan kode genetik yang hilang oleh telomerase transkriptase balik (TERT) yang berlaku sebagai sumber cetakan adalah RNA telomerase (TR). Hal ini disebabkan oleh, saat pembelahan sel kanker berlangsung RNA telomerase yang berfungsi sebagai sumber cetakan kode genetik telomer yang terkikis sudah melekat pada kedua ujung telomer dari sebuah kromosom. Hal inilah yang menyebabkan ensim telomerase sering juga dikenal dengan telomerase transkriptase balik (TERT).

Bila ATP yang diperlukan oleh sel kanker untuk pembelahan sel diputus perannya, maka peran mitokondria yang diintervensi oleh sel kanker menjadi berkurang. Bahkan dalam jangka waktu tertentu boleh dikatakan tidak berfungsi sama sekali. Dalam kondisi seperti ini, bagi organela sel akan berlaku hukum *use and disuse*. Suatu organela sel akan berkembang jika dimanfaatkan secara berkelanjutan oleh sel yang bersangkutan. Sebaliknya, organela sel akan mengalami *atrofi* (musnah) jika tidak dimanfaatkan lagi oleh sel yang bersangkutan. Oleh karena mitokondria yang diintervensi oleh sel kanker perannya sudah diblok oleh senyawa *acetogenin*, maka mitokondria yang bersangkutan akan mengalami *atrofi* atau musnah.

Cara kerja *acetogenin* adalah masuk dan menempel di reseptor dinding sel dan merusak ATP di dinding mitokondria. Akibatnya sel kanker berhenti berkembang karena produksi energinya dihentikan. Yang membuat istimewa

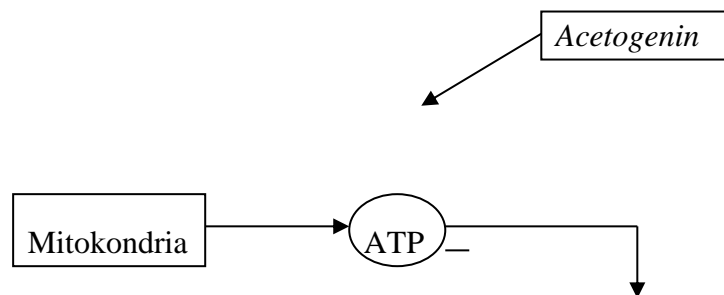


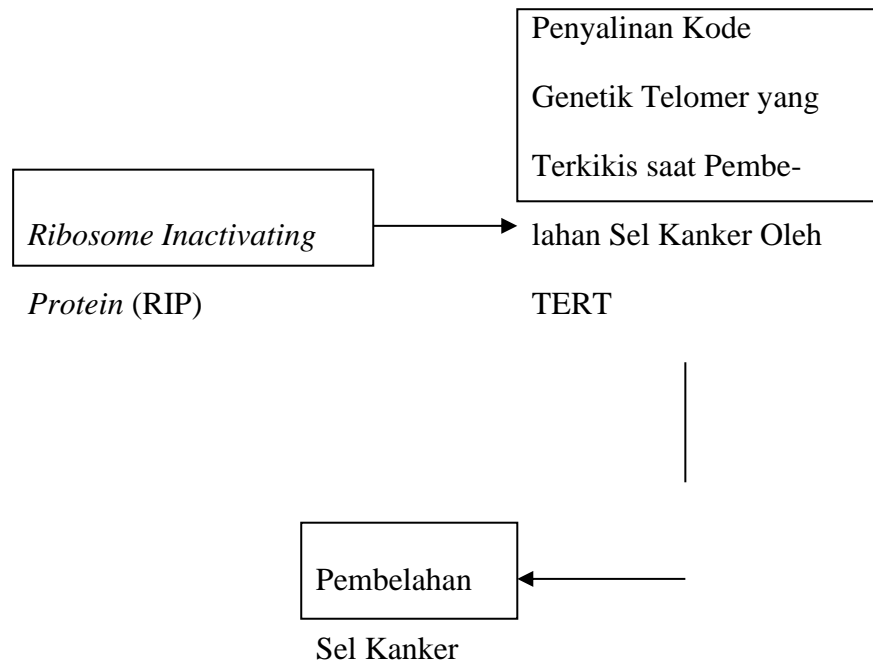
senyawa aktif *acetogenin* adalah bersifat selektif, yaitu hanya menyerang sel kanker dan tidak menyerang sel-sel normal dalam tubuh (Mardiana dan Ratnasari, 2014).

Di lain pihak, hasil penelitian Prof. Dr. Latifah K. Darusman, periset dari Universitas Gadjah Mada menyatakan bahwa daun srikaya kaya akan senyawa *ribosome inactivating protein* (RIP). Oleh karena srikaya dan sirsak merupakan tanaman yang termasuk satu genus, maka daun sirsak pun mengandung senyawa RIP. Lebih lanjut dikatakan, senyawa RIP berfungsi merusak sintesis protein pada sel yang sedang tumbuh hingga mati.

Pada kasus sel kanker, RIP berfungsi untuk menghambat kerja enzim telomerase transkriptase balik (TERT). TERT berfungsi untuk menyalin kode genetik telomer pada kedua ujung kromosom yang terkikis saat sel kanker mengalami pembelahan. Walaupun ATP masih disuplai untuk mengaktifkan TERT di dalam menyalin kode genetik telomer yang terkikis, tapi karena TERT sudah diblok perannya oleh senyawa RIP maka TERT menjadi tidak aktif. Dalam kasus ini, walaupun ATP tersedia secara berlimpah tetap tidak berfungsi apa-apa, karena yang diaktifkan yakni TERT sudah diblok fungsinya. Proses penyalinan kode genetik telomer yang terkikis tidak berlangsung, sehingga lama kelamaan telomer itu menjadi pendek dan tidak mampu untuk menginisiasi proses pembelahan. Hal ini juga yang menyebabkan sel kanker tidak mampu berkembang lebih lanjut.

Untuk lebih jelasnya mengenai peran senyawa *acetogenin* dan *ribosome inactivating protein* (RIP) di dalam membunuh sel kanker, dapat dikaji pada Gambar 2.





Gambar 2. Cara Kerja *Acetogenin* dan RIP dalam Membunuh Sel Kanker

Dalam kondisi tidak ada senyawa *acetogenin* dan RIP, mitokondria yang diintervensi oleh sel kanker akan menghasilkan ATP. ATP yang dihasilkan akan digunakan sebagai sumber energi untuk pembelahan sel kanker dan TERT (telomerase transkriptase balik) dalam menyalin kode genetik telomer yang terkikis saat pembelahan sel. Oleh karena kode genetik yang terkikis disalin kembali dan menempel pada telomer asalnya, maka telomer pada kedua ujung kromosom tidak pernah memendek. Hal ini yang menyebabkan sel kanker mampu membelah secara terus- menerus.

Sebetulnya, secara alamiah (artinya tanpa ada intervensi sel kanker) sel yang kromosomnya mempunyai telomer yang panjang biasanya ditandai oleh jari-jari tangan yang panjang. Ini merupakan indikator dari telomer pada kedua ujung kromosom memiliki ukuran panjang yang melampaui ukuran normal. Sel-sel seperti ini bisa membelah secara terus-menerus. Secara umur biologis, biasanya orang ini lebih muda dari umur kalender. Ukuran panjang telomer inilah yang

menjadi kunci utama agar seseorang bisa hidup awet muda atau terhindar dari proses penuaan yang terlalu dini.

Senyawa *acetogenin* yang terdapat pada daun sirsak akan berperan untuk merusak ATP yang dihasilkan oleh mitokondria. Kerusakan ATP pada sel kanker mengakibatkan tidak ada aliran energi ke sel kanker untuk melaksanakan proses pembelahan. Jika ada ATP yang menginisiasi TERT dengan konsekuensi sel kanker membelah secara terus-menerus, maka senyawa *ribosome inactivating protein* (RIP) yang berperan. RIP pada hakikatnya akan menghambat kerja TERT, sampai mengakibatkan telomer pada kedua ujung kromosom sel kanker memendek. Pada akhirnya sel kanker tidak bisa membelah, atau mengalami apoptosis (kematian).

Walaupun sudah terkuak mengenai senyawa yang dikandung oleh daun sirsak dan peranannya di dalam membunuh sel-sel kanker, tapi sampai saat ini belum ada informasi mengenai kanker pada stadium mana yang bisa diobati dengan rebusan daun sirsak. Mudah-mudahan peneliti-peneliti di bidang biofarmakologi segera menemukan efektivitas pembunuhan sel kanker dengan kedua senyawa yang sudah disebutkan bila dikaitkan dengan stadium kanker penderita.

## **Simpulan**

Senyawa *acetogenin* dan RIP yang terkandung dalam daun sirsak sangat berkaitan erat dengan pengobatan kanker. Senyawa *acetogenin* berperan dalam hal merusak ATP yang dihasilkan oleh mitokondria yang diintervensi oleh sel kanker. Sedangkan senyawa RIP berfungsi untuk menghambat TERT di dalam menyalin kode genetik telomer yang terkikis saat pembelahan sel kanker. Rusaknya ATP dan tidak tersalinnya kode genetik telomer yang terkikis saat pembelahan sel kanker, mengakibatkan sel kanker mengalami kematian.

## **DAFTAR PUSTAKA**

BiologyPages. 2009. *Telomeres*. Dalam <http://users.rcn.com/jkimball.ma.ultranet/BiologyPages/T/Telomeres.html>. Accessed March 14, 2009.

- Britt, Robert Roy. 2009. *One Key Founder for Living to 100*. LiveScience. <http://www.livescience.com/health/091112-anti-aging-telomeres.html>. Accessed December 20, 2009.
- Duryatmo, Sardi. 2011. "Serdadu Mungil." Dalam *Majalah Trubus* Edisi Januari 2011. Bogor: PT Trubus Swadaya.
- Hole, C.B. 1979. *An Introduction to Cell Biology*. Low-Priced Edition. Hongkong: English Language Book Society and Macmillan Education.
- Kech, Thomas. 2003. *Chromosome Ends, Cancer, and Aging*. Dalam <http://www.sciencemag.org/annual98/research/chromo.html>. Accessed March 12, 2003.
- Mardiana, Lina dan Juwita Ratnasari. 2014. *Ramuan & Khasiat Sirsak: Terbukti secara Ilmiah Tumpas Kanker & Penyakit Lainnya*. Jakarta: Penebar Swadaya.
- Parikesit, Mario. 2011. *Khasiat dan Manfaat Belimbing Wuluh*. Surabaya: Stomata.
- Prihatmo, Parjana E. 2011. *Khasiat Sehat Sirsak: Melawan Kanker dan Berbagai Penyakit dengan Terapi Sirsak*. Yogyakarta: Selingkar Rumah Idea Pustaka.
- Pritasari, Anita. 2012. *Penyembuhan Kanker Melalui Obat Herbal*. Denpasar: Bali Post Offset.
- Suryo. 1995. *Sitogenetika*. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press.
- Yatim, Wildan. 2009. *Aberasi Kromosom*. Dalam <http://groups.yahoo.com/group/lingkungan/message/8347?source=1&var=1&l=1>. Diakses tanggal 15 Nopember 2009.