

OBAT HERBAL UNTUK PENANGANAN KEMOTERAPI DAN EFEK SAMPING

Yogiyanto, Sulistianingsih

Program Studi Apoteker, Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran, Sumedang, Jawa Barat
Jl. Raya Bandung Sumedang Km. 21 Jatinangor 45363
Yogiyanto95@gmail.com

ABSTRAK

Kanker merupakan salah satu penyebab kematian utama di seluruh dunia dimana pada tahun 2012, sekitar 8,2 juta kematian disebabkan oleh kanker. Penyakit kanker adalah penyakit yang timbul akibat pertumbuhan tidak normal sel jaringan tubuh yang berubah menjadi sel kanker. Sejauh ini, penanganan untuk penyakit kanker dapat dilakukan dengan kemoterapi, radioterapi, dan operasi. Beberapa obat kemoterapi yang paling sering digunakan adalah antimetabolit (contoh: metotreksat), senyawa interaktif DNA (contoh: cisplatin), senyawa antitubulin (contoh: taksan), hormon dan senyawa penarget molekular. Namun obat kemoterapi tidak lepas dari efek samping yang dapat menurunkan kualitas hidup penderita kanker. Oleh karena itu, *review* ini akan membahas tentang obat-obat herbal yang dapat digunakan sebagai antikanker serta menangani efek samping dari kemoterapi. Metode dalam *review* ini adalah penelusuran pustaka dengan menggunakan *Pubmed* dan *Google Scholar*. Pencarian dilakukan dengan menggunakan kata kunci “*chemotherapy*”, “*herbal chemotherapy*”, “*efek samping kemoterapi*”, “*obat tradisional kemoterapi*”. Hasil *review* menunjukkan bahwa penggunaan obat herbal atau bahan alami dalam penanganan kemoterapi memberikan efek kemoterapi dengan berbagai mekanisme seperti menekan proliferasi sel, induksi apoptosis, memperlambat metastasis, tanpa menurunkan kualitas hidup penderita kanker. Beberapa obat herbal juga dapat digunakan untuk mengatasi efek samping yang muncul akibat kemoterapi seperti anoreksia, diare, neuropati, dan lain-lain.

Kata kunci: kanker, kemoterapi, obat herbal kemoterapi, efek samping kemoterapi

ABSTRACT

Cancer is one of the leading cause of death worldwide where in 2012, about 8.2 million deaths were caused by cancer. Cancer is a disease caused by abnormal growth of body tissue cells that turn into cancer cells. So far, treatment of cancer can be done with chemotherapy, radiotherapy, and surgery. Some of the most commonly used chemotherapy drugs are antimetabolites (eg, methotrexate), DNA-interactive agents (eg, cisplatin), antitubulin agents (eg, taxane), hormones and molecular targeting agents. However, chemotherapy drugs can't be separated from its side effects that can reduce the quality of life of cancer patients. Therefore, this review will discuss herbal medicines that can be used as anticancer agents as well as a treatment for side effects of chemotherapy. The methods in this review are data-based searching based on Pubmed and Google Scholar with the keyword "chemotherapy", "herbal chemotherapy", "chemotherapy side effects", "traditional chemotherapy drugs". The result of the review shows that the use of herbal medicines or natural ingredients provides chemotherapy effects with a various mechanism such as cell proliferation suppression, apoptosis induction, retard metastasis without decreasing the quality of life of cancer patients. Some herbal remedies can also be used to overcome the side effects of chemotherapy such as anorexia, diarrhea, neuropathy, and others.

Keywords: cancer, chemotherapy, herbal chemotherapy, chemotherapy side effects

PENDAHULUAN

Penyakit kanker merupakan salah satu penyebab kematian utama di seluruh dunia dimana pada tahun 2012, sekitar 8,2 juta kematian disebabkan oleh kanker (WHO, 2014). Penyakit kanker adalah penyakit yang timbul akibat pertumbuhan tidak normal sel jaringan tubuh yang berubah menjadi sel kanker. Dari hasil data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) pada tahun 2013, diketahui bahwa prevalensi penyakit kanker di Indonesia sebesar 1,4% atau sekitar 347.792 orang (Kemenkes RI, 2015).

Sejauh ini, penanganan untuk penyakit kanker dapat dilakukan dengan kemoterapi, radioterapi, dan operasi. Beberapa obat kemoterapi yang paling sering digunakan adalah antimetabolit (contoh: metotreksat), senyawa interaktif DNA (contoh: cisplatin, *doxorubicin*), senyawa antitubulin (contoh: taksan), hormon dan senyawa penarget molekular (Nussbaumer *et al*, 2011). Namun, penggunaan obat-obat kemoterapi tersebut menimbulkan efek samping seperti rambut rontok, supresi sumsum tulang, resistensi obat, lesi gastrointestinal, disfungsi neurologi, dan toksisitas jantung (Hosseini dan Ghorbani, 2015).

Senyawa alami menjadi salah satu pilihan dalam pencarian sumber antikanker karena senyawa alami berkemungkinan untuk menghasilkan obat antikanker dengan efek samping minimal. *Review* ini akan menunjukkan senyawa alami yang diteliti mempunyai efek antikanker dan menangani efek samping kemoterapi.

METODE

Dalam *review* ini penulis menggunakan sumber data primer yang langsung dikumpulkan oleh penulis. Pencarian sumber data primer mempergunakan instrumen pencari secara *online* dengan menggunakan *Pubmed*, *Google*, *Yahoo* dan *Portalgaruda*. Pencarian dilakukan dengan menggunakan kata kunci “*chemotherapy*”, “*herbal chemotherapy*”, “efek samping kemoterapi”, “obat tradisional kemoterapi”. Penelusuran lebih lanjut dilakukan secara manual pada daftar pustaka yang relevan.

HASIL

Dari hasil penelusuran pustaka didapatkan senyawa alami yang mempunyai efek antikanker dan telah teruji secara klinis yang dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Obat herbal sebagai antikanker

Senyawa Alami	Indikasi	Mekanisme
<i>Allium sativum</i> L.	Kanker hati, kolorektal, dan pankreas	Meningkatkan jumlah dan aktivitas sel <i>natural-killer</i> (Ishikawa <i>et al</i> , 2006)
	Adenoma kolorektal	Menekan jumlah dan ukuran kolon adenoma (Tanaka <i>et al</i> , 2006)
Camptothecin	Kanker paru primer dan metastasis	- (Verschraegen <i>et al</i> , 2004)
<i>Curcuma longa</i> L.	Kanker kandung kemih, kanker serviks	Perbaikan histologik (Cheng <i>et al</i> , 2001)
	Kanker pankreas	Regresi tumor (Dhillon <i>et al</i> , 2008)
<i>Panax ginseng</i> C.A.Mey.	Kanker uterus, ovari, rektum, dan perut	Peningkatan fungsi fisiologis dan mental (Kim dan Park, 2006)
	Kanker lambung stage III	Menormalkan level CD3 dan CD4 ke normal (Liou <i>et al</i> , 2006)
Resveratrol	Kanker kolon	Menghambat jalur normal mukosa kolon (Nguyen <i>et al</i> , 2009)
	Metastasis hepatik	Apoptosis meningkat pada jaringan malignan hepatik (Howells <i>et al</i> , 2011)
	Adenokarsinoma kolorektal	Menurunkan proliferasi sel tumor (Patel <i>et al</i> , 2010)
<i>Rhus verniciflua</i> Stokes	<i>Advanced non-small cell lung cancer</i>	Mempengaruhi waktu progresi kanker (Lee <i>et al</i> , 2009)
<i>Camellia sinensis</i> L. (Kuntze)	Kanker prostat	Menyembuhkan secara progresif (Choan <i>et al</i> , 2005)
	<i>High-grade prostate</i>	Menekan pertumbuhan tumor (Bettuzzi <i>et al</i> ,

	<i>intraepithelial neoplasia</i>	2006)
<i>Viscum album</i> L.	Kanker kolorektal	Mencegah penurunan aktivitas sel <i>natural-killer</i> (Schink <i>et al</i> , 2007)
	Kanker payudara	Meningkatkan limfosit T helper (Semiglasov <i>et al</i> , 2004)

Selain itu, beberapa senyawa alami juga sering digunakan dalam menangani efek samping yang timbul akibat kemoterapi.

Berikut senyawa alami beserta efek samping yang ditangani dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Senyawa alami dan efek samping yang ditangani

Senyawa alami	Khasiat
Rikkunshito	Anoreksia yang diinduksi oleh cisplatin (Shunsuke, 2015)
Hangeshashinto	Diare yang diinduksi oleh CPT-11 (Shunsuke, 2015)
	Mukositis oral yang disebabkan kemoterapi (Shunsuke, 2015)
Goshajinkigan	Neurotoksisitas yang diinduksi oxaliplatin (Shunsuke, 2015)
Diyu shengbai	Leukopenia yang disebabkan kemoterapi (Ma, 2014)
<i>Achillea millefolium</i>	Mukositis oral yang disebabkan kemoterapi (Miranzadeh, 2014)
<i>Viscum album</i>	Kanker payudara, kanker ovari

PEMBAHASAN

Senyawa Alami sebagai Antikanker

Allium sativum L.

Allium sativum atau bawang putih diketahui mempunyai efek antikanker. Studi epidemiologi menunjukkan bahwa konsumsi bawang putih dapat memberikan efek proteksi pada kanker gastrointestinal (Fleischauer *et al*, 2000). Pada penelitian

lain, konsumsi bawang putih dapat menekan progresi dari adenoma kolorektal dan meningkatkan aktivitas serta jumlah dari sel *natural-killer*. Karena hal tersebut bawang putih dapat mencegah penurunan kualitas hidup akibat kanker (Ishikawa *et al*, 2006).

Panax ginseng C.A.Mey.

Berdasarkan pada hasil uji klinis, *P. ginseng* menurunkan insidensi kanker dan efek menguntungkan pada penderita

kanker. Studi menunjukkan bahwa ginseng segar, jus, dan teh menurunkan risiko kanker faring, laring, esofagus, perut, kolorektal, pankreas, liver, paru-paru, dan ovarium (Yun and Choi, 1995).

Resveratrol

Resveratrol (*trans*-3, 4', 5-*trihydroxystilbene*) adalah *phytoalexin* pada kulit anggur, kacang, dan buah-buahan lain. Dikenal dengan efeknya sebagai antioksidan dan antiinflamasi serta menghambat proliferasi sel kanker (Smoliga *et al*, 2011). Efek antiproliferasi resveratrol dimediasi melalui inhibisi faktor transkripsi (Aggrawal *et al*, 2004). Peningkatan rasio Bax/Bcl-2 dan *up-regulation* dari caspase memicu terjadinya apoptosis (Ghorbani *et al*, 2014). Resveratrol juga mempunyai efek pada inisiasi dan metastasis dari kanker kolon karena efektor Wnts meregulasi proses terkait inisiasi tumor, pertumbuhan tumor, kematian sel, dan metastasis (Anastas dan Moon, 2013). Hasil ini menunjukkan bahwa konsumsi resveratrol dapat menginduksi efek antikarsinogenik pada saluran pencernaan.

***Rhus verniciflua* Stokes**

Dikenal sebagai "*lacquer tree*" dan telah digunakan bertahun-tahun sebagai obat tradisional Korea untuk antioksidan, antimikroba, antiinflamasi, dan antikanker (Kim *et al*, 2013). Hasil studi menunjukkan bahwa kandungan flavonoid

pada *Rhus verniciflua* mempunyai efek antiproliferasi dan aktivitas apoptosis pada limfoma, kanker payudara, dan osteosarkoma (Son *et al*, 2005).

***Camellia sinensis* L. (Kuntze)**

Penelitian terbaru menunjukkan bahwa *catechin*, senyawa polifenol yang terdapat pada teh hijau merupakan konstituen aktif yang memberikan efek antikanker (Bettuzzi *et al*, 2006).

***Viscum album* L.**

Viscum album L. adalah spesies dari *mistletoe* (Santalaceae). Iscador® yang merupakan hasil *lacto-fermented* dari *V. album* mempunyai efek pada *self-regulation* dan menurunkan supresi sel *natural-killer* pada pasien dengan kanker kolon, rektum, perut, payudara dan bronkus (Schink *et al*, 2007).

Obat Herbal untuk Penanganan Efek Samping Kemoterapi

Rikkunshito

Rikkunshito yang terdiri dari *Atractylodes lancea Rhizoma*, *Ginseng Radix*, *Pinelliae Tuber*, *Hoelen*, *Zizyphi Fructus*, *Aurantii nobilis Pericarpium*, *Glycyrrhizae Radix* dan *Zingiberis Rhizoma* dapat mengembalikan kembali kadar serum ghrelin (pengatur nafsu makan) yang turun akibat cisplatin. Selain itu, kandungan flavonoid pada rikkunshito mempunyai efek antagonis pada reseptor 5-HT_{2B} dan 5-HT_{2C} (Yakabi *et al*, 2010).

Uji klinik menunjukkan bahwa rikkunshito mencegah penurunan kadar acyl ghrelin, meningkatkan *intake* makanan selama kemoterapi, dan mengurangi gejala anoreksia akibat kemoterapi (Seike *et al*, 2011).

Hangeshashinto

Hangeshashinto yang terdiri dari *Pinelliae tuber*, *Scutellariae Radix*, *Glycyrrhizae Radix*, *Zizyphi Fructus*, *Ginseng Radix*, *Zingiberis processum Rhizoma*, dan *Coptidis Rhizoma* dikenal dapat memperlambat sirkulasi *enterohepatic* dari SN-38. Kandungan baicalin (flavon glikosida) pada hangeshashinto dapat menghambat aktivitas dari beta-glukoronidase serta sintesis prostaglandin E2. Pada uji klinik pasien kanker paru yang ditangani dengan cisplatin dan CPT-11, efek samping diare secara signifikan membaik setelah pemberian hangeshashinto (Mori *et al*, 2003). Penggunaan hangeshashinto secara topikal dapat mengobati mukositis oral (Kono, 2010).

Goshajinkigan

Goshajinkigan yang terdiri dari *Rehmanniae Radix*, *Achyranthis Radix*, *Corni Fructus*, *Moutan Cortex*, *Alismatis Rhizome*, *Dioscorea Rhizoma*, *Plantaginis Semen*, *Hoelen*, *Aconiti Tuber*, dan *Cinnamomi Cortex* dapat mencegah neuropati perifer akut yang disebabkan cisplatin tanpa mempengaruhi efikasi dari

cisplatin (Ushio *et al*, 2012) dengan menekan fungsi alterasi dari *transient receptor potential* (TRP) terutama TRPA1 dan TRPM8 (Kato *et al*, 2014).

DAFTAR PUSTAKA

- Aggarwal BB, Anjana B, Rishi SA, Navindra PS, Shishir S, Yasunari T. 2004. Role of Resveratrol in Prevention
- Anastas JN dan Moon RT. 2013. WNT signalling pathways as therapeutic targets in cancer. *Nature Reviews Cancer*, 13: 11-26.
- Bettuzzi S, Brausi M, Rizzi F, Castagnetti G, Peracchia G, Corti AG. 2006. Chemoprevention of human prostate cancer by oral administration of green tea catechins in volunteers with high-grade prostate intraepithelial neoplasia: a preliminary report from a one-year proof-of-principle study. *Cancer Res*, 66: 1234-1240.
- Cheng AL, Hsu CH, Lin JK, Hsu MM, Ho YF, Shen TS, Ko JY, Lin JT, Lin BR, Yu HS, Jee SH, Chen GS, Chen TM. 2001. Phase I clinical trial of curcumin, a chemopreventive agent, in patients with high-risk or pre-malignant lesions. *Anticancer Res*, 21: 2895-2900.
- Choan E, Segal R, Jonker D, Malone S, Reaume N, Eapen L, Gallant V. 2005. A prospective clinical trial of green tea for hormone refractory prostate cancer: an evaluation of the complementary/alternative therapy approach. *Urol Oncol*, 23: 108-113.
- Dhillon N, Aggarwal BB, Newman RA, Wolff RA, Kunnumakkara AB, Abbruzzese JL, Ng CS, Badmaev V, Kurzrock R. 2008. Phase II trial of curcumin in patients with advanced pancreatic cancer. *Clin Cancer Res*, 14: 4491-4499.
- Fleischauer AT, Poole Ch, Arab L. 2000. Garlic consumption and cancer

- prevention: meta-analyses of colorectal and stomach cancers. *Am J Clin Nutr*, 72:1047-1052.
- Ghorbani A, Sadeghnia HR, Asadpour E. 2014. Mechanism of protective effect of lettuce against glucose/serum deprivation-induced neurotoxicity. *Nutr Neurosci*.
- Hosseini A dan Ghorbani A. 2015. Cancer therapy with phytochemicals: evidence from clinical studies. *Avicenna J Phytomed*, 5 (2): 84-97.
- Howells LM, Berry DP, Elliott PJ, Jacobson EW, Hoffmann E, Hegarty B, Brown K, Steward WP, Gescher AJ. 2011. Phase I randomized double-blind pilot study of micronized resveratrol (SRT501) in patients with hepatic metastases--safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics. *Cancer Prev Res*, 4: 1419-1425.
- Ishikawa H, Saeki T, Otani T, Suzuki T, Shimozuma K, Nishino H, Fukuda S, Morimoto K. 2006. Aged garlic extract prevents a decline of NK cell number and activity in patients with advanced cancer. *J Nutr*, 136: 816S–820S.
- Kato Y, Tateai Y, Ohkubo M, Saito Y, Amagai SY, Kimura YS. 2014. Goshajinkigan reduced oxaliplatin-induced hypersensitivity to cold sensation and its effect would be related to suppression of the expression of TRPM8 and TRPA1 in rats. *Anticancer Drugs* 25, 39–43. doi:10.1097/CAD.0000000000000022.
- Kementrian Kesehatan RI Pusat Data dan Informasi Kesehatan. 2015. Stop Kanker. *infodatin-Kanker*.
- Kim JH dan Park CY. 2006. Effects of Sun Ginseng on subjective quality of life in cancer patients: a double-blind, placebo-controlled pilot trial. *J Clin Pharm Ther*, 31, 331-334.
- Kim KH, Moon E, Choi SU, Kim SY, Lee KR. 2013. Polyphenols from the bark of *Rhus verniciflua* and their biological evaluation on antitumor and anti-inflammatory activities. *Phytochemistry*, 92: 113-121.
- Kono, T. 2010 . Topical application of hangeshashinto (TJ-14) in the treatment of chemotherapy-induced oral mucositis. *WorldJ.Oncol*. 1, 232–235. doi: 10.4021/wjon263w
- Lee SH, Kim KS, Choi WC, Yoon SW. 2009. The concurrent use of *Rhus verniciflua* stokes as complementary therapy with second or more line regimen on advanced non-small-cell lung cancer: case series. *The Journal of Korean Oriental Medicine* 30:112-117.
- Li QY, Zu YG, Shi RZ, Yao LP. 2006. Review camptothecin: current perspectives. *Curr Med Chem*, 13: 2021-2039.
- Liou CJ, Wen CH, Jermaine T. 2006. Short-term Oral Administration of Ginseng Extract Induces Type-1 Cytokine Production. *Immunopharmacol Immunotoxicol*; 28(2):227-40.
- Ma LX, Ai P, Li H, Vardy J. 2014. The prophylactic use of Chinese herbal medicine for chemotherapy-induced leucopenia in oncology patients: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. DOI 10.1007/s00520-014-2469-8
- Miranzadeh S, Adib-Hajbaghery M, Soleymanpoor L, Ehsani M. 2014. Effect of adding the herb *Achillea millefolium* on mouthwash on chemotherapy induced oral mucositis in cancer patients: A double-blind randomized controlled trial. *Europ. Journal of Oncology*.
- Mori K, Kondo T, Kamiyama Y, Kano Y, Tominaga K. 2003. Preventive effect of Kampo medicine (Hangeshashinto) against irinotecan-induced diarrhea in advanced non-small-cell lung cancer. *Cancer Chemother. Pharmacol*. 51, 403–406. doi:10.1007/s00280-003-0585-0
- Nguyen AV, Martinez M, Stamos MJ, Moyer MP, Planutis K, Hope C, Holcombe RF. 2009. Results of a phase I pilot clinical trial examining the effect of plant-derived resveratrol

- and grape powder on Wnt pathway target gene expression in colonic mucosa and colon cancer. *Cancer Manag Res*, 1: 25-37.
- Nussbaumer S, Bonnabry P, Veuthey JL, Sandrine F. 2011. *Analysis of anticancer drugs: A review*. *Talanta*, 85: 2265-2289.
- Patel KR, Brown VA, Jones DJ, Britton RG, Hemmingway D, Miller AS, West KP, Booth TD. 2010. Clinical pharmacology of Resveratrol and its metabolites in colorectal cancer patients. *Cancer Res*, 70: 7392-7399.
- Schink M, Troger W, Dabidian A, Goyert A, Meyer J, Fischer IU, Glaser F. 2007. Mistletoe extract reduces the surgical suppression of natural killer cell activity in cancer patients. A randomized phase III trial. *Forsch Komplementärmed*, 17: 9-17.
- Seike J, Sawada T, Kawakita N, Yamamoto Y, Yuasa Y, Yamai H. 2011. A new candidate supporting drug, rikkunshito, for the QOL in advanced esophageal cancer patients with chemotherapy using docetaxel/5-FU/CDDP. *Int. J. Surg. Oncol.* doi:10.1155/2011/715623.
- Semiglasov VF, Stepula VV, Dudov A, Lehmacher W, Mengs U. 2004. The standardised mistletoe extract PS76A2 improves QoL in patients with breast cancer receiving adjuvant CMF chemotherapy: a randomised, placebo-controlled, double-blind, multicentre clinical trial. *Anticancer Res*, 24: 1293-1302.
- Shunsuke O dan Hiroshi T. 2015. Herbal Medicines for The Treatment of Cancer Chemotherapy-induced Side Effects. *Front Pharmacol*; 10.
- Smoliga JM, Baur JA, Hausenblas HA. 2011. Resveratrol and health – a comprehensive review of human clinical trials. *Mol Nutr Food Res*, 55: 1129-1141.
- Son YO, Lee KY, Lee JC, Jang HS, Kim JG, Jeon YM, Jang YS. 2005. Selective antiproliferative and apoptotic effects of flavonoids purified from *Rhus verniciflua* Stokes on normal versus transformed hepatic cell lines. *Toxicol Lett*, 155: 115-125.
- Tanaka SH, Haruma K, Yoshihara M, Kajiyama G, Kira K, Amagase H, Chayama K. 2006. Aged Garlic Extract Has Potential Suppressive Effect on Colorectal Adenomas in Humans. *J Nutr*, 136: 821S-826S.
- Verschraegen CF, Gilbert BE, Loyer E, Huaranga A, Walsh G, Newman RA, Knight V. 2004. Clinical evaluation of the delivery and safety of aerosolized liposomal 9-nitro-20(S)-camptothecin in patients with advanced pulmonary malignancies. *Clin Cancer Res*, 10: 2319-2326.
- WHO. Cancer. Fact Sheet No. 2971. Geneva: Switzerland. 2014. <http://www.who.int>. Accessed November 29, 2017
- Wilken R, Veena MS, Wang MB, Srivastan ES. 2011. Curcumin: A review of anti-cancer properties and therapeutic activity in head and neck squamous cell carcinoma. *Mol Cancer*, 10: 12.
- Yakabi K, Kurosawa S, Tamai M, Yuzurihara M, Nahata M, Ohno S, Ro S, Kato S. 2010. Rikkunshito and 5-HT_{2C} receptor antagonist improve cisplatin-induced anorexia via hypothalamic ghrelin interaction. *Regul. Pept.* 161, 97–105. doi:10.1016/j.regpep.2010.02.003
- Yun TK dan Choi SY. 1995. Preventive effect of ginseng intake against various human cancers: A case-control study on 1987 Pairs1. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 4: 401-408.