

## POTENSI PEGAGAN (*CENTELLA ASIATICA*) SEBAGAI ANTIKANKER SECARA *IN VITRO*

Lalu Mas'ud Rahmatullah<sup>1\*</sup>, Neneng Rachmalia Izzatul Mukhlisah<sup>2</sup>

Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Mataram<sup>1,2</sup>

\*Corresponding Author : lalumasudrahmatullah@gmail.com

### ABSTRAK

Kanker merupakan penyakit yang disebabkan karena sel-sel di dalam tubuh membelah secara tidak terkendali. Kemoterapi dengan menggunakan obat konvensional merupakan salah satu cara yang biasa digunakan untuk mengobati kanker. Akan tetapi, kemoterapi dapat menimbulkan efek negatif dan penggunaan yang berkepanjangan dapat meningkatkan risiko terjadinya resistensi obat. Oleh karena itu, perlu dikembangkan agen antikanker baru yang berasal dari alam dengan efek yang lebih efektif dan efek toksik yang minimal. *Centella asiatica* merupakan salah satu tumbuhan yang telah terbukti memiliki aktivitas sebagai antikanker dengan kandungan metabolit sekundernya, seperti asam asiatik, asam medacasside, turunan glikosida ester triterpen berupa asiaticoside, scefffoleoside, dan madecassoid. Artikel ini bertujuan untuk menganalisis potensi *Centella asiatica* sebagai antikanker secara *in vitro* yang diharapkan dapat berguna dalam pengembangan obat herbal. Metode yang digunakan untuk menyusun artikel ini adalah dengan melakukan *literatur review* terkait dengan pemanfaatan pegagan sebagai antikanker. Review dilakukan dengan cara mengumpulkan data penelitian yang tersedia dalam Google Scholar, PubMed, dan Science Direct dengan menggunakan kata kunci yang sesuai. Artikel kemudian dipilih berdasarkan kriteria inklusi. Hasilnya menunjukkan bahwa *Centella asiatica* dapat berperan sebagai antikanker usus besar, mulut, payudara, ovarium, nasofaring, lambung, paru-paru, dan tulang (osteosarkoma) karena kemampuannya yang dapat menghambat viabilitas atau kemampuan sel kanker untuk hidup, tumbuh, dan berkembang melalui modulasi enzim, faktor pertumbuhan, faktor transkripsi, protein apoptosis, dan jalur pensinyalan yang pada akhirnya memicu apoptosis dan penghambatan proliferasi sel-sel kanker. Oleh karena itu, dapat disimpulkan bahwa *Centella asiatica* telah terbukti mampu menjadi bahan baku yang potensial dalam pengembangan obat herbal untuk mengatasi kanker.

**Kata kunci** : antikanker, *centella asiatica*, *in vitro*

### ABSTRACT

Cancer is a disease caused by cells in the body dividing uncontrollably. Chemotherapy using conventional drugs is one way that is commonly used to treat cancer. However, chemotherapy can cause negative effects and prolonged use can increase the risk of drug resistance. Therefore, it is necessary to develop new anticancer agents of natural origin with more effective effects and minimal toxic effects. *Centella asiatica* is one of the plants that has been shown to have activity as an anticancer with its secondary metabolites, such as asiatic acid, medacasside acid, triterpene ester glycoside derivatives in the form of asiaticoside, scefffoleoside, and madecassoid. This article aims to analyze the potential of *Centella asiatica* as an anticancer *in vitro* which is expected to be useful in the development of herbal medicine. The method used to prepare this article is by conducting a literature review related to the utilization of *Centella asiatica* as an anticancer. The review was conducted by collecting research data available in Google Scholar, PubMed, and Science Direct by using appropriate keywords. Articles were then selected based on the inclusion criteria. The results showed that *Centella asiatica* can act as an anticancer of colon, mouth, breast, ovary, nasopharynx, stomach, lung, and bone (osteosarcoma) due to its ability to inhibit the viability or ability of cancer cells to live, grow, and develop through modulation of enzymes, growth factors, transcription factors, apoptotic proteins, and signaling pathways that ultimately trigger apoptosis and inhibition of proliferation of cancer cells. Therefore, it can be concluded that *Centella asiatica* has proven to be a potential raw material in the development of herbal medicines to treat cancer.

**Keywords** : anticancer, *Centella asiatica*, *in vitro*

## PENDAHULUAN

Kanker merupakan sebuah penyakit yang ditandai dengan adanya pertumbuhan dan penyebaran sel secara tidak terkendali sehingga mengganggu fungsi tubuh normal yang pada akhirnya dapat menyebabkan nyeri, kegagalan organ, atau bahkan menyebabkan munculnya sindrom yang disebabkan karena kanker seperti cachexia (Brown et al., 2023). Penyakit ini merupakan salah satu penyebab utama kematian di seluruh dunia yang diperkirakan pada tahun 2020, telah terjadi 19,3 juta kasus kanker baru dan hampir 10,0 juta kematian akibat kanker yang terjadi di seluruh dunia. Diperkirakan, akan terjadi peningkatan lebih dari 28 juta kasus kanker baru di tahun 2040 atau dengan kata lain meningkat sebesar 47% dibandingkan tahun 2020 (Sung et al., 2021). Kemoterapi merupakan metode pengobatan utama yang digunakan untuk mengatasi kanker. Obat kemoterapi terdiri dari empat jenis kategori berdasarkan mekanisme kerjanya, yakni agen alkilasi, antimetabolit, antibiotik kanker, dan inhibitor mitotik (Sun et al., 2021).

Akan tetapi, agen kemoterapi konvensional yang digunakan seringkali bersifat tidak hanya toksik pada sel tumor, tetapi juga pada sel normal sehingga dapat membatasi penggunaannya dalam klinis (Meeran et al., 2018). Selain itu, penggunaan obat kemoterapi konvensional memiliki potensi efek samping yang merugikan seperti munculnya rasa mual dan muntah, toksisitas akut hematologi, mukositis, xerostomia, disfagia, kerusakan kulit, osteoradionekrosis dan lainnya (Vijayakumar et al., 2023). Penggunaan kemoterapi yang berkepanjangan juga dapat mengarah pada perkembangan resistensi obat yang dapat mengakibatkan kegagalan terapi sehingga menyebabkan kematian pada pasien (Alfarouk et al., 2015; Wang et al., 2017). Oleh karena itu, diperlukan pengembangan pengobatan baru secara terus-menerus yang lebih efektif dengan efek toksik yang lebih sedikit. Salah satunya adalah dengan mengembangkan agen antikanker yang berasal dari senyawa alami. Hal ini dikarenakan obat-obatan dari senyawa alami dianggap lebih murah, aman, dan memiliki efek samping yang lebih sedikit (Liu et al., 2020; Seca & Pinto, 2018).

Penggunaan obat herbal dari tumbuhan merupakan salah satu bahan alternatif yang dapat digunakan untuk mengembangkan obat kanker. Setidaknya terdapat lebih dari 3000 tanaman di seluruh dunia yang dilaporkan memiliki aktivitas sebagai antikanker. Hingga saat ini, senyawa alami yang berasal dari tumbuhan terus diteliti untuk mempelajari potensinya sebagai agen dalam pengobatan kanker. Dalam hal ini, metabolit sekunder yang terkandung dapat dijadikan acuan dalam pengembangan obat klinis baru dan dengan mekanisme antikanker yang baru antikanker (Seca & Pinto, 2018). Salah satu contoh dari tumbuhan yang memiliki potensi sebagai antikanker adalah pegagan atau yang dikenal juga dengan nama ilmiah *Centella asiatica* (Fard et al., 2018). Pegagan merupakan herba menahun yang berasal dari keluarga Apiaceae (Umbelliferae) yang dapat tumbuh di daerah tropis dan sub tropis di seluruh dunia, termasuk di Indonesia dengan habitatnya yang dapat tumbuh di dataran rendah hingga ketinggian 2.500 mdpl. Tumbuhan ini telah lama dimanfaatkan sebagai ramuan tradisional di Tiongkok, India, dan negara-negara Asia Tenggara untuk mengobati berbagai macam penyakit, seperti penyakit kulit, penyembuh luka, batu ginjal dan sebagainya (Badan POM RI, 2016).

Pegagan mengandung berbagai senyawa berkhasiat secara medis seperti asam asiatik, asam medacasside, turunan glikosida ester triterpen seperti asiaticoside, sceleffloleoside, dan madecassoid. Selain itu, juga mengandung glikosida triterpen seperti centellasaponin, alkaloid, senyawa volatil dan flavonoid, steroid, dan asam fenolik (Fard et al., 2018). Kandungan tersebut telah terbukti memiliki aktivitas yang beragam dalam mengobati berbagai macam penyakit seperti kardioprotektif, neuroprotektif, antioksidan, antiinflamasi, antidiabetes, antiobesitas, termasuk sebagai antikanker (Meeran et al., 2018; Pantia et al., 2023). Pegagan memiliki potensi yang sangat sangat besar untuk dikembangkan sebagai

antikanker dengan kandungan senyawa aktifnya. Senyawa seperti asam asiatic, asiaticoside, dan asam madecassic diketahui memiliki aktivitas antiproliferasi terhadap sel kanker, yang bekerja dengan menghambat pertumbuhan dan induksi apoptosis pada sel-sel abnormal (Han et al., 2020; Hao et al., 2018; Pang et al., 2024). Berbagai penelitian telah dilakukan untuk mengevaluasi potensi pegagan sebagai antikanker. Salah satunya adalah dengan melakukan pengujian secara *in vitro* terhadap garis sel kanker.

Oleh karena itu, artikel review ini bertujuan menganalisis potensi pegagan secara *in vitro* sebagai antikanker yang diharapkan berguna dalam pengembangan obat herbal.

## METODE

Metode yang digunakan untuk menyusun artikel ini adalah dengan melakukan *literatur review* terkait dengan pemanfaatan pegagan sebagai antikanker. Review dilakukan dengan mengumpulkan data penelitian secara online yang tersedia di dalam database ilmiah seperti Google Scholar, PubMed, dan Science Direct dengan menggunakan kata kunci berupa *Centella asiatica*, Gotu kola, anticancer, antikanker, dan *in vitro* untuk memudahkan pencarian. Artikel kemudian dipilih berdasarkan kriteria inklusi berupa artikel penelitian yang membahas pegagan sebagai antikanker dengan teks yang tersedia lengkap (*full text*) berbahasa Indonesia ataupun Inggris dengan waktu terbitan 10 tahun terakhir.

## HASIL

**Tabel 1. Potensi Pegagan Sebagai Antikanker Secara In Vitro**

| Potensi                                        | Mekanisme                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Referensi                             |
|------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|
| Antikanker usus besar                          | Asam asiatic yang diisolasi dari pegagan mampu menghambat jalur pensinyalan PI3K/Akt/Mtor/P70S6K yang berperan dalam mengontrol proliferasi, pertumbuhan, translasi, migrasi, dan kelangsungan hidup tumor                                                                                                                                       | Hao et al., 2018                      |
| Antikanker kanker mulut ( <i>oral cancer</i> ) | Ekstrak pegagan mampu mengurangi viabilitas sel kanker dan bersifat sitotoksik terhadap sel kanker mulut                                                                                                                                                                                                                                         | Vijayakumar et al., 2023              |
| Antikanker payudara                            | Kandungan asam asiatic mampu menghambat proliferasi sel kanker payudara manusia                                                                                                                                                                                                                                                                  | Gou et al., 2020                      |
| Antikanker ovarium                             | Asam asiatic secara signifikan menekan viabilitas dua sel kanker ovarium manusia, sel SKOV3 dan OVCAR-3.                                                                                                                                                                                                                                         | Ren et al., 2016                      |
| Antikanker nasofaring                          | Asam asiatic dari ekstrak pegagan secara signifikan mengurangi viabilitas sel karsinoma nasofaring melalui proses apoptosis pada jalur intrinsik dan ekstrinsik, perubahan membran mitokondria, peningkatan ekspresi protein pro apoptosis (BAX) dan peningkatan caspase 3, 8 dan 9.                                                             | Liu et al., 2020; Pantia et al., 2023 |
| Antikanker lambung                             | Turunan senyawa asam asitic dari pegagan mampu menghambat perkembangan siklus sel, menginduksi apoptosis sel, dan menghambat mobilitas sel kanker lambung dengan hampir tidak ada efek toksik pada sel normal                                                                                                                                    | Wang et al., 2016                     |
| Antikanker paru-paru                           | Asam asiatic, asiaticoside, dan asam madecassic mampu menghambat migrasi dan invasi sel kanker paru-paru manusia A549 yang diinduksi radiasi pengion                                                                                                                                                                                             | Han et al., 2020                      |
| Antikanker tulang (osteosarkoma)               | Senyawa asam asiatic menghambat proliferasi melalui penangkapan siklus sel pada fase G2/M dalam sel osteosarkoma. Selain itu, juga dapat menurunkan kadar (p-)PI3K/PI3K dan p-AKT/AKT terfosforilasi, meningkatkan <i>Reactive Oxygen Species</i> (ROS), dan meningkatkan kadar p-ERK1/2/ERK1/2, p-p38/p38, dan p-JNK/JNK pada sel osteosarkoma, | Pang et al., 2024                     |

Berdasarkan hasil review yang tertera pada tabel 1, pegagan diketahui memiliki aktivitas sebagai antikanker seperti antikanker pada kanker usus besar, mulut, payudara, ovarium, nasofaring, lambung, paru-paru dan tulang karena mampu menghambat viabilitas sel kanker, yakni kemampuan sel kanker untuk hidup, tumbuh, dan berkembang. Proses penghambatannya dapat disebabkan karena kandungan metabolitnya, terutama senyawa asam asiatik, yang dapat berperan sebagai antikanker dengan modulasi banyak enzim, faktor pertumbuhan, faktor transkripsi, protein apoptosis, dan jalur pensinyalan yang pada akhirnya memicu apoptosis dan penghambatan proliferasi sel-sel kanker.

## PEMBAHASAN

Kanker merupakan suatu penyakit yang terjadi karena sel di dalam tubuh mengalami proliferasi secara tidak terkendali sehingga mengganggu fungsi tubuh normal (Brown et al., 2023). Proliferasi yang tidak terkendali ini dapat disebabkan karena adanya mutasi pada gen dan protein pengatur siklus sel sehingga mengganggu mekanisme pengaturan siklus sel (Manmuan et al., 2024). Pegagan (*Centella asiatica*) merupakan tumbuhan yang berasal dari famili Apiaceae yang dikenal memiliki aktivitas sebagai antikanker. Aktivitas sebagai antikanker berkaitan dengan kandungan metabolitnya berupa triterpen seperti asam asiatik, asam medacasside, turunan glikosida ester triterpen seperti asiaticoside, sceffloleoside, dan madecassoid (Fard et al., 2018). Diantara senyawa tersebut, asam asiatik telah dilaporkan memiliki efek sitotoksik yang signifikan pada sel fibroblas dan dapat menginduksi terjadinya apoptosis pada berbagai jenis sel kanker (Hussin et al., 2014).

Asam asiatik ( $2\alpha,3\beta,23$ -trihydroxyurs-12-ene-28-oic acid) yang diekstrak dari pegagan menunjukkan aktivitas yang dapat menginduksi kematian sel apoptosis pada beberapa lini sel kanker, menghambat proliferasi sel tumor, dan menghambat promosi tumor. Beberapa senyawa turunan dari asam asiatik yang berhasil disintesis bahkan menunjukkan aktivitas antiproliferasi yang lebih kuat daripada asam asiatik. Salah satunya, pengembangan turunan asam asiatik terfluorinasi berhasil menunjukkan aktivitas antiproliferasinya terhadap lini sel HeLa dan HT-29 cell. Sebanyak 14 turunannya telah terbukti menginduksi penghentian siklus sel pada tahap G0/G1, memicu apoptosis yang dimediasi caspase dengan aktivitas caspase-8 dan caspase 3, peningkatan ekspresi *Bcl-2-associated X protein* (BAX), dan penghambatan *Poly (ADP-Ribose) Polymerase* (PARP) (Gonçalves et al., 2016).

### Pegagan Sebagai Antikanker Usus Besar

Kanker usus besar merupakan jenis kanker yang berkembang pada usus besar atau rektum. Berdasarkan hasil studi, asam asiatik yang diisolasi dari pegagan, secara in-vitro mampu menghambat pertumbuhan sel SW480 dan HCT116 yang merupakan sel kanker usus besar manusia. Pemberian asam asiatik terhadap sel karsinoma mengakibatkan sel tersebut menjadi kecil dan kerdil sehingga dapat disimpulkan senyawa tersebut memiliki efek sitotoksik. Selain itu, asam asiatik mampu menginduksi terjadinya apoptosis dengan mengatur sebagian *Programmed cell death protein-4* (4Pdcd4) melalui penghambatan pada jalur pensinyalan PI3K/Akt/Mtor/P70S6K dalam sel SW480 dan HCT116. Jalur pensinyalan ini berperan dalam mengontrol proliferasi, pertumbuhan, translasi, migrasi, dan kelangsungan hidup tumor (Hao et al., 2018). Mekanisme penghambatan pada jalur pensinyalan PI3K/Akt/Mtor juga ditunjukkan pada pengujian asam asiatik terhadap sel kanker ovarium manusia (Ren et al., 2016).

### Pegagan Sebagai Antikanker Kanker Mulut

Kanker mulut merupakan kanker yang menyerang daerah mulut, bibir, dan lidah. Studi *in vitro* ekstrak pegagan terhadap kultur sel kanker mulut dengan cisplatin sebagai kontrol positif

menunjukkan bahwa ekstrak pegagan yang diujikan dengan konsentrasi 12,5 µg/mL, 25 µg/mL, 50 µg/mL, dan 100 µg/mL mampu menghambat viabilitas sel kanker. Viabilitas sel kanker terendah diamati setelah 72 jam inkubasi dengan ekstrak pegagan 100 µg/mL. Hal ini menyatakan bahwa ekstrak pegagan mampu berperan sebagai antikanker dengan mengurangi viabilitas sel kanker dan bersifat sitotoksik terhadap sel tersebut dengan efek yang meningkat seiring dengan peningkatan konsentrasi ekstrak yang diberikan. Efek sitotoksik yang ditimbulkannya tersebut menunjukkan efek antikarsinogenik yang potensial dibandingkan dengan kontrol positif berupa cisplatin (Vijayakumar et al., 2023).

Penelitian lainnya juga menyatakan bahwa ekstrak standar *C. asiatica* yang diujikan pada sel KON, jenis sel kanker mulut, menunjukkan bahwa ekstrak tersebut memiliki kemampuan yang selektivitas menghambat pertumbuhan sel kanker melalui induksi apoptosis sel dalam dosis mikrogram. Mekanisme yang ditunjukkan adalah bertindak sebagai penginduksi dalam menghasilkan produksi *Reactive Oxygen Species* (ROS) pada sel kanker untuk induksi proses apoptosis. Selain itu, sel kanker yang diberikan ekstrak mengakibatkan terhentinya siklus sel dalam fase G0/G1. Kemampuan ini kemungkinan dapat disebabkan karena kandungan asiaticoside yang merupakan salah satu komponen dari ekstrak pegagan, yang mampu menghambat sifat migrasi dan invasif sel kanker (Manmuan et al., 2024).

### **Pegagan Sebagai Antikanker Payudara**

Kanker payudara merupakan jenis kanker yang paling sering menyerang wanita dengan kejadian satu dari setiap 8-10 wanita. Hasil penelitian menunjukkan bahwa asam asiatik yang terkandung dalam pegagan mampu menghambat proliferasi dan invasi sel kanker payudara manusia. Mekanisme aksinya mungkin dengan menurunkan ekspresi dan aktivasi protein WAVE3 sehingga mengurangi metastasis kanker melalui jalur pensinyalan PI3K/AKT yang merupakan jalur untuk proliferasi, diferensiasi dan apoptosis sel (Gou et al., 2020).

Penelitian lainnya menunjukkan bahwa asam asiatik menghambat proliferasi sel kanker payudara dengan menginduksi siklus sel pada fase S-G2 (Fard et al., 2018; Pantia et al., 2023). Selain itu, asam asiatik juga dapat menginduksi kematian sel kanker payudara (MCF-7) yang resisten terhadap doksorubisin. Mekanisme penghambatan sel kanker terjadi melalui mekanisme yang melibatkan Adenosine 5'-monophosphate AMP-Activated Protein Kinase (AMPK) (Zhu et al., 2021). AMPK terlibat dalam metabolisme glukosa, produksi lipid, sintesis protein, regulasi siklus sel, respons imun, dan banyak aktivitas biologis lainnya. Aktivitas AMPK ini dapat dipengaruhi oleh berbagai kondisi stres seperti hipoksia, hipertermia, dan kekurangan glukosa. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa ekspresi dan aktivasi AMPK secara berlebihan pada sel kanker bertanggung jawab atas proliferasi, metastasis, dan kelangsungan hidup sel kanker dalam kondisi stres (Peng et al., 2023).

### **Pegagan Sebagai Antikanker Ovarium**

Kanker ovarium merupakan kanker yang sering menyerang wanita. Pengujian asam asiatik yang diisolasi dari ekstrak pegagan dengan konsentrasi 40 µg/mL terhadap sel kanker ovarium manusia (SKOV3 dan OVCAR3) mampu menyebabkan penurunan viabilitas sel kanker sekitar 50% dan menunjukkan bahwa hingga konsentrasi tersebut tidak menunjukkan pengaruh yang signifikan terhadap kelangsungan hidup sel epitel permukaan ovarium manusia normal. Adapun pada konsentrasi 10 µg/mL dapat mengurangi pembentukan koloni sel kanker ovarium hingga 25-30%. Hal tersebut menunjukkan bahwa pada konsentrasi yang rendah, asam asiatik dapat bersifat selektif sitotoksik terhadap sel kanker ovarium. Dalam pengujian ini, diketahui bahwa sel kanker yang dipaparkan dengan asam asiatik menunjukkan penghentian siklus sel pada fase G0/G1 dan peningkatan apoptosis sebesar 7 hingga 10 kali lipat dan meningkatkan aktivitas caspase-9 dan caspase-3 yang berperan dalam proses apoptosis (Ren et al., 2016).

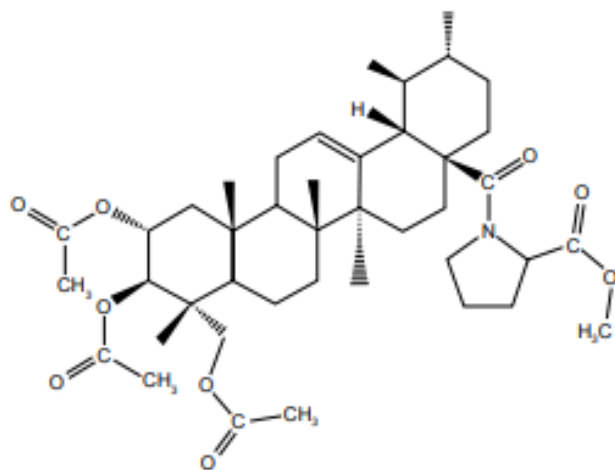
### Pegagan Sebagai Antikanker Nasofaring

Kanker nasofaring merupakan masalah kesehatan dengan tingkat insiden dan kematian yang tinggi, khususnya di Asia tenggara. Berdasarkan penelitian, asam asiatik dari *C. asiatica* mampu menghambat viabilitas dua jenis sel karsinoma pada manusia yang resisten terhadap cisplatin, yakni cis NPC-BM dan cis NPC-039 berdasarkan pengujian in-vitro dengan metode uji MTT. Hasil pengujian bahwa terjadi pengurangan viabilitas sel secara signifikan pada konsentrasi 50  $\mu$ M dan 70  $\mu$ M di dua jenis sel kanker dibandingkan dengan kelompok kontrol. Senyawa ini diketahui dapat menginduksi kematian sel melalui penghentian siklus sel dan apoptosis melalui jalur intrinsik dan ekstrinsik, juga melalui fosforilasi p38 dan peningkatan regulasi protein pro apoptosis, yakni *Bcl-2-associated X protein* (BAX) (Liu et al., 2020; Pantia et al., 2023). Peningkatan rasio Bax/Bcl-2 mampu mengurangi *Matrix Metalloproteinases* (MMP) pada tahap apoptosis awal sehingga memicu pelepasan sitokrom C, yang selanjutnya mengaktifkan famili caspase dan menginduksi kematian sel (Burke, 2017; Gibson & Davids, 2016)

Temuan lainnya menunjukkan bahwa asam asiatik menghambat viabilitas dan migrasi sel karsinoma nasofaring dengan menekan fosforilasi *Signal Transducers and Activators Of Transcription 3* (STAT3) yang berperan penting dalam proliferasi, migrasi, dan kelangsungan hidup sel kanker. Juga dengan menekan ekspresi claudin-1 untuk menghambat pertumbuhan sel kanker. Selain itu, asam asiatik memiliki efektifitas yang lebih tinggi terhadap sel tumor dibandingkan dengan toksisitasnya terhadap sel normal sehingga menunjukkan sifatnya yang lebih selektif pada sel kanker (Pantia et al., 2023).

### Pegagan Sebagai Antikanker Lambung

Kanker lambung merupakan jenis kanker yang berkembang di lapisan lambung yang seringkali pada tahap awal tidak menunjukkan gejala. Hasil pengujian senyawa turunan asam asiatik berupa N-(2 $\alpha$ ,3 $\beta$ ,23-acetoxyurs-12-en-28-oyl)-L-proline methyl ester (Gambar 1) mampu menghambat perkembangan siklus sel, memodulasi kelangsungan hidup sel, menginduksi apoptosis sel, dan menghambat mobilitas sel kanker lambung dengan menekan fosforilasi STAT3. Efek antikanker yang ditimbulkan oleh senyawa ini dianggap aman terhadap sel sehat karena hampir menunjukkan tidak adanya toksisitas pada sel normal (Wang et al., 2017).



Gambar 1. Struktur Senyawa N-(2 $\alpha$ ,3 $\beta$ ,23-acetoxyurs-12-en-28-oyl)-L-Proline Methyl Ester

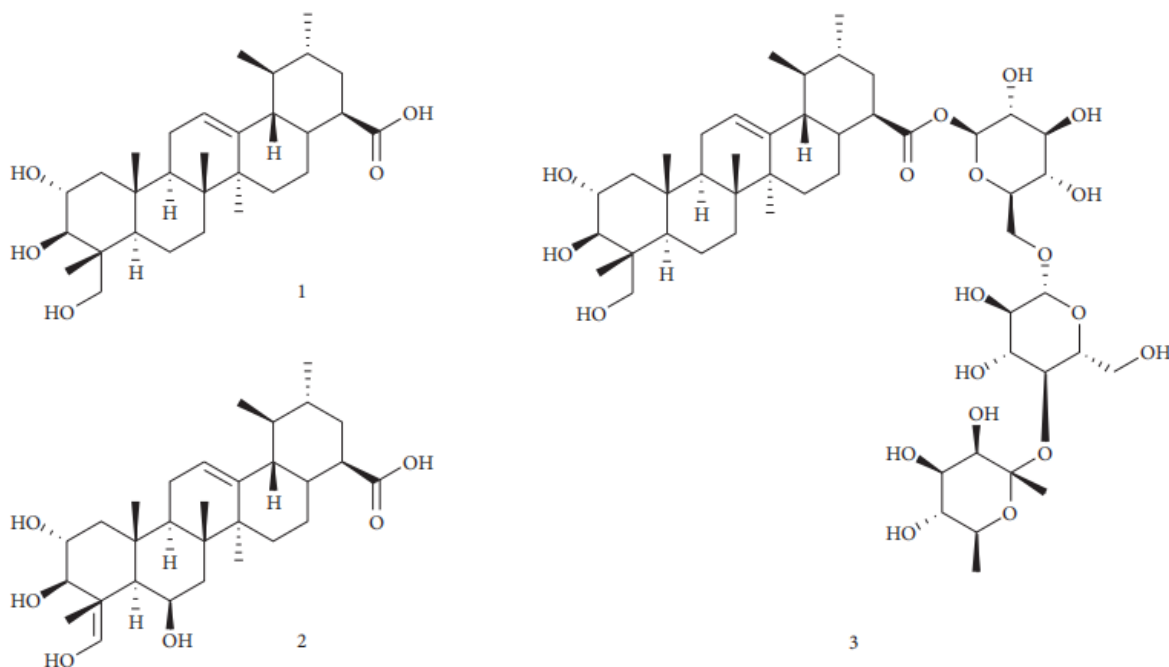
Penelitian lainnya juga menunjukkan bahwa turunan dari asam asiatik yang berhasil dikembangkan berupa senyawa N-(2 $\alpha$ ,3 $\beta$ ,23-acetoxyurs-12-en-28-oyl)-l-proline methyl ester menunjukkan aktivitas antikanker lambung yang lebih kuat daripada asam asiatik melalui penghambatan proliferasi sel kanker lambung manusia secara bergantung dosis dan juga

menunjukkan hasil tidak bersifat sitotoksik pada sel epitel mukosa lambung. Hal ini menunjukkan bahwa senyawa ini memiliki potensi untuk dikembangkan sebagai kandidat obat antikanker karena kemampuannya yang dapat menginduksi apoptosis dan menekan proliferasi, migrasi dan invasi sel kanker lambung (Jing et al., 2016).

### Pegagan Sebagai Antikanker Paru-Paru

Kanker paru-paru merupakan jenis kanker yang dimulai di paru-paru, terjadi ketika sel di dalam paru-paru tumbuh secara tidak terkendali. Pegagan telah terbukti dapat digunakan sebagai agen dalam pengobatan kanker paru. Tiga senyawa berupa asam asiatik, asiaticoside, dan asam madecassic (Gambar 2) yang diisolasi dari ekstrak etanol pegagan telah terbukti menunjukkan aktivitasnya sebagai antikanker yang secara signifikan menghambat migrasi dan invasi sel A549 yang merupakan sel adenokarsinoma paru-paru manusia (Han et al., 2020; Varshini & Arivarasu, 2021). Bahkan penggunaannya dapat berpotensi sebagai *adjuvant* dengan kemoterapi kanker paru menggunakan bleomycin (Wu et al., 2016).

Penelitian lainnya juga menjelaskan bahwa asam asiatik yang diisolasi dari pegagan memiliki aktivitas antitumor yang signifikan dengan menghambat viabilitas sel yang bergantung pada dosis. Hal tersebut dikarenakan senyawa ini mampu berperan sebagai inhibitor terhadap *Epithelial-Mesenchymal Transition* (EMT) yang terlibat dalam metastasis kanker. Dengan menghambat EMT, maka akan terjadi penghambatan dalam migrasi dan invasi sel A549 (Cui et al., 2019; T. Wu et al., 2017). Selain itu, Asam asiatik dapat memicu apoptosis dengan mengatur ekspresi miR-1290 dan *B-cell lymphoma 2* (BCL2) pada sel karsinoma paru. miR-1290 secara langsung mengatur ekspresi BCL2 secara post-transkripsional sehingga menurunkan protein BCL2 yang merupakan protein antiaapoptosis (Kim et al., 2014; Moldoveanu et al., 2014; Wu et al., 2017).



Gambar 2. Struktur Senyawa Hasil Isolasi Dari Ekstrak Etanol Pegagan. (1) Asam Asiatik, (2) Asam Adecassic, (3) Asiaticoside (Han et al., 2020)

### Pegagan Sebagai Antikanker Tulang (Osteosarkoma)

Penelitian secara *in vitro* menunjukkan bahwa senyawa asam asiatik menghambat proliferasi sel osteosarkoma 143B, MCG3, dan HOS melalui proses apoptosis yang meningkat seiring dengan meningkatnya konsentrasi asam asiatik. Asam asiatik menghambat proliferasi

melalui penangkapan siklus sel pada fase G2/M dalam sel osteosarkoma menurunkan kadar (p-)PI3K/PI3K dan p-AKT/AKT terfosforilasi, meningkatkan *Reactive Oxygen Species* (ROS), dan meningkatkan kadar p-ERK1/2/ERK1/2, p-p38/p38, dan p-JNK/JNK pada sel osteosarkoma. Pada akhirnya, asam asiatic dapat mengatur kematian sel osteosarkoma melalui penghambatan jalur pensinyalan PI3K/AKT yang berkontribusi dalam mendorong perkembangan tumor dan mengaktifkan jalur pensinyalan ROS/MAPK yang berperan dalam menginduksi apoptosis dan autofagi (Pang et al., 2024).

## KESIMPULAN

Pegagan telah terbukti mampu menjadi bahan baku yang potensial dalam pengembangan obat herbal untuk mengatasi kanker. Hal ini telah ditunjukkan dari berbagai hasil penelitian bahwa pegagan, terutama dengan kandungan asam asiaticnya memiliki efek penghambatan terhadap berbagai jenis kanker seperti kanker usus besar, mulut, payudara, ovarium, nasofaring, lambung, paru-paru, dan tulang.

## UCAPAN TERIMAKASIH

Ucapan terimakasih kami sampaikan terutama kepada pembimbing dan semua pihak yang telah membantu selama penulisan, baik secara langsung maupun secara tidak langsung.

## DAFTAR PUSTAKA

- Alfarouk, K. O., Stock, C. M., Taylor, S., Walsh, M., Muddathir, A. K., Verduzco, D., Bashir, A. H. H., Mohammed, O. Y., Elhassan, G. O., Harguindey, S., Reshkin, S. J., Ibrahim, M. E., & Rauch, C. (2015). Resistance to cancer chemotherapy: Failure in drug response from ADME to P-gp. *Cancer Cell International*, 15(1), 1–13. <https://doi.org/10.1186/s12935-015-0221-1>
- Badan POM RI. (2016). *PEGAGAN Centella asiatica (L.) Urb.* Badan Pengawas Obat dan Makanan.
- Brown, J. S., Amend, S. R., Austin, R. H., Gatenby, R. A., Hammarlund, E. U., & Pienta, K. J. (2023). Updating the Definition of Cancer. *Molecular Cancer Research*, 21(11), 1142–1147. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-23-0411>
- Burke, P. J. (2017). Mitochondria, Bioenergetics & Apoptosis in Cancer. *Physiology & Behavior*, 176(3), 139–148. <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2017.10.006>
- Cui, Q., Ren, J., Zhou, Q., Yang, Q., & Li, B. (2019). Effect of asiatic acid on epithelial-mesenchymal transition of human alveolar epithelium A549 cells induced by TGF- $\beta$ 1. *Oncology Letters*, 17(5), 4285–4292. <https://doi.org/10.3892/ol.2019.10140>
- Fard, S. E., Tafvizi, F., & Torbati, M. B. (2018). Silver nanoparticles biosynthesised using *Centella asiatica* leaf extract: Apoptosis induction in MCF-7 breast cancer cell line. *IET Nanobiotechnology*, 12(7), 994–1002. <https://doi.org/10.1049/iet-nbt.2018.5069>
- Gibson, C., & Davids, M. S. (2016). BCL-2 Antagonism to Target the Intrinsic Mitochondrial Pathway of Apoptosis. *Physiology & Behavior*, 176(1), 100–106. <https://doi.org/10.1177/0022146515594631>
- Gonçalves, B. M. F., Salvador, J. A. R., Marín, S., & Cascante, M. (2016). Synthesis and anticancer activity of novel fluorinated asiatic acid derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 114, 101–117. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.02.057>
- Gou, X. J., Bai, H. H., Liu, L. W., Chen, H. Y., Shi, Q., Chang, L. S., Ding, M. M., Shi, Q., Zhou, M. X., Chen, W. L., & Zhang, L. M. (2020). Asiatic Acid Interferes with Invasion and Proliferation of Breast Cancer Cells by Inhibiting WAVE3 Activation through

- PI3K/AKT Signaling Pathway. *BioMed Research International*, 2020, 1–12. <https://doi.org/10.1155/2020/1874387>
- Han, A. R., Lee, S., Han, S., Lee, Y. J., Kim, J. B., Seo, E. K., & Jung, C. H. (2020). Triterpenoids from the Leaves of *Centella asiatica* Inhibit Ionizing Radiation-Induced Migration and Invasion of Human Lung Cancer Cells. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2020, 1–7. <https://doi.org/10.1155/2020/3683460>
- Hao, Y., Huang, J., Ma, Y., Chen, W., Fan, Q., Sun, X., Shao, M., & Cai, H. (2018). Asiatic acid inhibits proliferation, migration and induces apoptosis by regulating Pdc4 via the PI3K/Akt/mTOR/p70S6K signaling pathway in human colon carcinoma cells. *Oncology Letters*, 15(6), 8223–8230. <https://doi.org/10.3892/ol.2018.8417>
- Hussin, F., Eshkoor, S. A., Rahmat, A., Othman, F., & Akim, A. (2014). The centella asiatica juice effects on DNA damage, apoptosis and gene expression in hepatocellular carcinoma (HCC). *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 14. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-14-32>
- Jing, Y., Wang, G., Ge, Y., Xu, M., Tang, S., & Gong, Z. (2016). AA-PMe, a novel asiatic acid derivative, induces apoptosis and suppresses proliferation, migration, and invasion of gastric cancer cells. *OncoTargets and Therapy*, 9, 1605–1621. <https://doi.org/10.2147/OTT.S98849>
- Kim, K. B., Kim, K., Bae, S., Choi, Y., Cha, H. J., Kim, S. Y., Lee, J. H., Jeon, S. H., Jung, H. J., Ahn, K. J., An, I. S., & An, S. (2014). MicroRNA-1290 promotes asiatic acid-induced apoptosis by decreasing BCL2 protein level in A549 non-small cell lung carcinoma cells. *Oncology Reports*, 32(3), 1029–1036. <https://doi.org/10.3892/or.2014.3319>
- Liu, Y. T., Chuang, Y. C., Lo, Y. S., Lin, C. C., Hsi, Y. T., Hsieh, M. J., & Chen, M. K. (2020). Asiatic acid, extracted from *centella asiatica* and induces apoptosis pathway through the phosphorylation p38 mitogen-activated protein kinase in cisplatin-resistant nasopharyngeal carcinoma cells. *Biomolecules*, 10(2), 1–13. <https://doi.org/10.3390/biom10020184>
- Manmuan, S., Tubtimsri, S., Chaathanaphat, N., Issaro, N., Tantisira, M. H., & Manmuan, P. (2024). Determination of the anticancer activity of standardized extract of *Centella asiatica* (ECa 233) on cell growth and metastatic behavior in oral cancer cells. *Research in Pharmaceutical Sciences*, 19(2), 121–147. [https://doi.org/10.4103/RPS.RPS\\_81\\_23](https://doi.org/10.4103/RPS.RPS_81_23)
- Meeran, M. F. N., Goyal, S. N., Suchal, K., Sharma, C., Patil, C. R., & Ojha, S. K. (2018). Pharmacological Properties, Molecular Mechanisms, and Pharmaceutical Development of Asiatic Acid: A Pentacyclic Triterpenoid of Therapeutic Promise. *Frontiers in Pharmacology*, 9, 1–35. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00892>
- Moldoveanu, T., Follis, A. V., Kriwacki, R. W., & Green, D. R. (2014). Many players in BCL-2 family affairs. *Trends in Biochemical Sciences*, 39(3), 101–111. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2013.12.006>
- Pang, H., Wu, H., Zhan, Z., Wu, T., Xiang, M., Wang, Z., Song, L., & Wei, B. (2024). Exploration of anti-osteosarcoma activity of asiatic acid based on network pharmacology and in vitro experiments. *Oncology Reports*, 51(2), 1–15. <https://doi.org/10.3892/or.2023.8692>
- Pantia, S., Kangsamaksin, T., Janvilisri, T., & Komyod, W. (2023). Asiatic Acid Inhibits Nasopharyngeal Carcinoma Cell Viability and Migration via Suppressing STAT3 and Claudin-1. *Pharmaceuticals*, 16(6), 1–14. <https://doi.org/10.3390/ph16060902>
- Peng, B., Zhang, S. Y., Chan, K. I., Zhong, Z. F., & Wang, Y. T. (2023). Novel Anti-Cancer Products Targeting AMPK: Natural Herbal Medicine against Breast Cancer. *Molecules*, 28(2). <https://doi.org/10.3390/molecules28020740>
- Ren, L., Cao, Q. X., Zhai, F. R., Yang, S. Q., & Zhang, H. X. (2016). Asiatic acid exerts

- anticancer potential in human ovarian cancer cells via suppression of PI3K/Akt/mTOR signalling. *Pharmaceutical Biology*, 54(11), 2377–2382. <https://doi.org/10.3109/13880209.2016.1156709>
- Seca, A. M. L., & Pinto, D. C. G. A. (2018). Plant secondary metabolites as anticancer agents: Successes in clinical trials and therapeutic application. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(1). <https://doi.org/10.3390/ijms19010263>
- Sun, Y., Liu, Y., Ma, X., & Hu, H. (2021). The influence of cell cycle regulation on chemotherapy. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(13), 1–25. <https://doi.org/10.3390/ijms22136923>
- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(3), 209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- Varshini, A., & Arivarasu, L. (2021). Antiproliferative Efficacy of Centella asiatica Aqueous Leaf Extract on Human Lung Cancer Cell Line. *Journal of Pharmaceutical Research International*, 33(63A), 330–337. <https://doi.org/10.9734/jpri/2021/v33i63a35639>
- Vijayakumar, T., Rameshkumar, A., Krishnan, R., Bose, D., Vasanthi, V., & Nandhini, G. (2023). Evaluation of the Anti-Carcinogenic Effect of Centella Asiatica on Oral Cancer Cell Line: In Vitro Study. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP*, 24(5), 1695–1700. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2023.24.5.1695>
- Wang, G., Jing, Y., Cao, L., Gong, C., Gong, Z., & Cao, X. (2017). A novel synthetic asiatic acid derivative induces apoptosis and inhibits proliferation and mobility of gastric cancer cells by suppressing STAT3 signaling pathway. *OncoTargets and Therapy*, 10, 55–66. <https://doi.org/10.2147/OTT.S121619>
- Wu, K., Hu, M., Chen, Z., Xiang, F., Chen, G., Yan, W., Peng, Q., & Chen, X. (2017). Asiatic acid enhances survival of human AC16 cardiomyocytes under hypoxia by upregulating miR-1290. *IUBMB Life*, 69(9), 660–667. <https://doi.org/10.1002/iub.1648>
- Wu, T., Geng, J., Guo, W., Gao, J., & Zhu, X. (2017). Asiatic acid inhibits lung cancer cell growth in vitro and in vivo by destroying mitochondria. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 7(1), 65–72. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2016.04.003>
- Wu, Y., Gao, S., & Yuan, T. (2016). Enhancement of bleomycin sensitivity in human lung cancer cell line using Centella asiatica leaf extract. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 15(2), 335–339. <https://doi.org/10.4314/tjpr.v15i2.16>
- Zhu, Z., Cui, L., Yang, J., Vong, C. T., Hu, Y., Xiao, J., Chan, G., He, Z., & Zhong, Z. (2021). Anticancer effects of asiatic acid against doxorubicin-resistant breast cancer cells via an AMPK-dependent pathway in vitro. *Phytomedicine : international journal of phytotherapy and phytopharmacology*, 92, 153737. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2021.153737>