

LAPORAN AKHIR TAHUN KE-3

Judul Penelitian

**PENGEMBANGAN FITOFARMAKA UNTUK ANTIKANKER KOLON
DENGAN BASIS FORMULA CAMPURAN EKSTRAK TERPURIFIKASI
DARI RIMPANG KENCUR (*KAEMPFERIA GALANGA* LINN) DAN
HERBA SAMBILOTO (*ANDROGRAPHIS PANICULATA* NESS)**

PROGRAM INSENTIF RISET TERAPAN

No. Pendaftaran On-Line : RT-2012-33

Fokus Bidang Prioritas

**2. Teknologi Kesehatan dan Obat
Kode Produk Target**

**2.04. Obat herbal dari tanaman Temulawak, Jahe, Kencur, Pegagan dan
Sambiloto untuk pengobatan sindrom metabolit dan penyakit lainnya**

Kode Kegiatan

**2.04.17. Uji Klinis terbatas sediaan obat herbal terstandar baik tunggal maupun
campuran tanaman obat : Temulawak, Jahe, Kencur, Pegagan dan Sambiloto ,
di rumah sakit atau puskesmas . Indikasi sindrome metabolik dan penyakit
lainnya**

**Peneliti Utama
Prof.Dr.Sukardiman, Apt., MS.**

Lembaga Penelitian dan Pengabdian Kepada Masyarakat
Universitas Airlangga
Kampus C Mulyorejo Surabaya,
Telp 5995246, Fax 5962066
September 2011

RINGKASAN

Kanker kolorektal adalah kanker primer yang berasal dari kolon dan atau rektum. Secara global kanker kolorektal merupakan penyakit keganasan terbanyak urutan ketiga pada wanita dan keempat pada pria, tiap tahunnya dapat diperkirakan terjadi 800.000 kasus baru. Kanker kolon banyak dijumpai di negara industri, sedangkan di negara berkembang insidennya cenderung meningkat. Di Indonesia kanker kolorektal termasuk penyakit keganasan saluran cerna yang paling banyak dijumpai. Kanker kolorektal termasuk juga dalam 10 jenis kanker terbanyak dan menempati urutan ke 6 dari penyakit keganasan yang ada. Usaha penanggulangan terhadap penyakit ini telah banyak dilakukan, utamanya dengan obat-obatan kemoterapi antikanker yang beredar saat ini, tetapi bahaya efek samping yang ditimbulkan oleh obat-obatan tersebut tidak dapat dihindarkan. Oleh karena itu penelitian dan pencarian obat baru khususnya yang berasal dari bahan alam atau tanaman obat terus dikembangkan, baik dalam bentuk obat herbal terstandar (OHT) atau obat fitofarmaka. Kombinasi rimpang kencur (*Kaempferia galanga* Linn) dan herba sambiloto (*Andrographis paniculata* Nees) banyak digunakan secara tradisional sebagai obat antikanker.

Seiring dengan itu ternyata data ilmiah tentang penelitian antikanker dari kedua tanaman tersebut baik secara in vitro maupun in vivo sudah cukup lengkap, di mana telah diketahui kandungan etil-parametoksinamat (EPMS) dari rimpang kencur (*Kaempferia galanga* Linn) dan kandungan andrografolida dari sambiloto sebagai senyawa bioaktifnya. Senyawa andrografolida dari sambiloto (*Andrographis paniculata* Nees) menunjukkan aktivitas antikanker secara in vitro terhadap sel kanker kolon HT-29 dan melalui mekanisme induksi apoptosis dan hambatan siklooksigenase-2 secara in vitro, serta menghambat kanker kolon mencit hasil induksi DMBA secara in vivo. Senyawa etil-parametoksinamat (EPMS) menunjukkan aktivitas antioksidan, antikanker dan antiinflamasi dengan menghambat enzim siklooksigenase-2 (COX-2). Dimana pada kanker kolon terjadi peningkatan ekspresi siklooksigenase-2 (COX-2) yang berperan pada proses proliferasi sel, sehingga campuran ekstrak terpurifikasi dari kencur dan sambiloto sangat potensial untuk dikembangkan menjadi sediaan fitofarmaka untuk antikanker kolon, dengan menghambat proliferasi sel kanker melalui mekanisme hambatan siklooksigenase-2 (COX-2).

Ekstrak terpurifikasi adalah hasil proses fraksinasi dari crude ekstrak dengan metode partisi dengan pelarut yang sesuai sehingga akan diperoleh fraksi aktif dengan konsentrasi senyawa bioaktif yang lebih tinggi dan diharapkan memiliki aktivitas yang lebih poten. Ekstrak terpurifikasi dari sambiloto adalah fraksi diterpen lakton, sedangkan ekstrak terpurifikasi dari kencur adalah fraksi etil-parametoksinamat (EPMS). Obat fitofarmaka adalah sediaan obat bahan alam yang telah dibuktikan keamanan dan khasiatnya secara ilmiah dengan uji praklinik dan uji klinik, di mana bahan baku dan produk jadinya telah terstandarisasi. Sebagai upaya meningkatkan status obat tradisional dari campuran kencur dan sambiloto menjadi sediaan fitofarmaka maka sediaan tersebut harus dibuat dalam bentuk ekstrak terpurifikasi yang tersandar, serta memenuhi beberapa persyaratan antara lain: (1) jaminan quality (kualitas), di mana bahan simplisia dan produk akhir harus memenuhi persyaratan tentang keajegan dari kandungan aktif (senyawa marker), (2) jaminan safety (keamanan), dimana produk akhir harus aman atau tidak toksik pada hewan coba yang dipersyaratkan dan (3) jaminan efficacy (manfaat), di mana produk akhir campuran kunyit dan sambiloto harus menunjukkan aktivitas antikanker pada uji praklinik dengan hewan coba, dan menunjukkan aktivitas antikanker pada uji klinik dengan manusia.

Hipotesis penelitian ini adalah campuran ekstrak terpurifikasi dari rimpang kencur (*Kaempferia galanga* Linn) dan herba sambiloto (*Andrographis paniculata* Nees) dapat dibuat formula obat fitofarmaka untuk antikanker kolon yang potensial, melalui berbagai

rangkaian proses standarisasi bahan baku dan produk akhir, melakukan uji toksisitas, uji praklinik dengan hewan coba serta melakukan uji klinik pada pasien penderita kanker kolon.

Manfaat dari penelitian ini adalah memberikan landasan ilmiah tentang pengembangan produk bahan obat yang berasal dari tanaman khususnya yang berasal dari rimpang kencur (*Kaempferia galanga* Linn) dengan senyawa marker etil-parametoksinamat (EPMS) dan herba sambiloto (*Andrographis paniculata* Ness) dengan senyawa marker andrografolida, sehingga akan diperoleh sediaan obat fitofarmaka antikanker kolon yang potensial, aman, selektif dan akhirnya dapat digunakan untuk pengobatan kanker kolon di dalam pelayanan kesehatan formal.

Metodologi dari penelitian ini adalah pengumpulan bahan uji, standarisasi simpilisia, pembuatan ekstrak terpurifikasi kencur dengan senyawa marker etil-parametoksinamat (EPMS) dan ekstrak terpurifikasi sambiloto dengan senyawa markernya andrografolida, standarisasi ekstrak terpurifikasi, uji antikanker secara in vitro dengan sel kanker kolon WiDr, desain formulasi, studi bioavailabilitas dari kapsul, uji toksisitas kapsul campuran ekstrak terpurifikasi kencur dan sambiloto, yang meliputi toksisitas akut, sub akut, teratogenik serta uji aktivitas antikanker secara in vivo pada kanker kolon mencit hasil induksi DMBA dan uji klinik terbatas pada pasien kanker kolon di RSUD Dr Sutomo Surabaya.

Hasil penelitian pada tahun pertama telah dapat dilakukan standarisasi simpilisia dan ekstrak terpurifikasi kencur dengan senyawa marker etil-parametoksinamat (EPMS) dan ekstrak terpurifikasi sambiloto dengan senyawa markernya andrografolida dengan metode KLT-Densitometri. Campuran ekstrak terpurifikasi kencur (EPMS) dan ekstrak terpurifikasi sambiloto menunjukkan aktivitas antikanker secara in vitro terhadap kanker kolon WiDr. Tahun kedua telah dilakukan uji toksisitas akut, sub akut dimana campuran ekstrak terpurifikasi kencur (EPMS) dan ekstrak terpurifikasi sambiloto tidak menunjukkan sifat toksik pada jaringan organ dari hewan mencit dan coba tikus, serta menunjukkan aktivitas antikanker secara in vivo terhadap kanker kolon mencit yang diinduksi DMBA. Pada tahun kedua telah diperoleh capaian register paten. Sedangkan hasil tahun ketiga telah dilakukan uji bioavailabilitas dari kapsul ekstrak terpurifikasi kencur (EPMS) dan ekstrak terpurifikasi sambiloto terhadap serum darah kelinci, diperoleh hasil bioavailabilitas senyawa marker andrografolida dari sambiloto dan senyawa APMS (Asam Parametoksi Sinamat) hasil metabolisme EPMS (Etil parametoksi Sinamat) yaitu: Parameter bioavailabilitas andrografolida: $t_{maks} = 120$ menit; $C_{maks} = 95,86 \cdot 10^{-3} \pm 0,0432$ $\mu\text{g/ml}$; $AUC_{0-600} = 18,35$ $\mu\text{g}\cdot\text{menit/ml}$; Parameter bioavailabilitas APMS: $t_{maks} = 90$ menit; $C_{maks} = 28,60 \cdot 10^{-3} \pm 0,0316$ $\mu\text{g/ml}$. Sedangkan untuk uji klinik kapsul ekstrak terpurifikasi kencur (EPMS) dan ekstrak terpurifikasi sambiloto terhadap pasien kanker kolon yang diberikan secara komplementer dengan obat kemoterapi standar (Rescuvolin dan Fluracetyl) sedang dalam proses penyelesaian, karena dari rencana 20 pasien yang dibutuhkan, baru memperoleh 10 pasien, dengan target 6 siklus @ 2 minggu. Capaian pada tahun ketiga adalah kerjasama produksi obat fitofarmaka untuk antikanker dengan PT SOHO Group Jakarta.