
Peran Pterostilbene Stilbene Sebagai Agen Anti Kanker

Laily Septia Andini

Departemen Gizi, Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia

Alamat: Jalan Dr. Ir. H. Soekarno, Mulyorejo, Kota Surabaya, Jawa Timur, 60115

Korespondensi email: laily.septia.andini-2021@fkm.unair.ac.id

Abstract. Cancer is a group of diseases characterized by uncontrolled cell growth, invasion of surrounding tissue, and potential spread to other parts of the body through a process called metastasis. Cancer can occur in almost any organ or body tissue, such as the lungs, skin, colon, pancreas, and others. The cause of cancer is multifactorial, involving genetic factors, the environment, lifestyle and certain infections. Pterostilbene is a phytochemical compound belonging to the stilbenoid group, found mainly in blueberries and grapes. These phytochemicals have demonstrated significant therapeutic potential in the context of cancer prevention and treatment. Various preclinical and clinical studies have identified pterostilbene's broad anti-cancer activities, including induction of apoptosis (programmed cell death), inhibition of cancer cell proliferation, and inhibition of metastasis (the spread of cancer cells to other parts of the body). Pterostilbene's mechanism of action involves the modulation of various molecular pathways, such as the NF- κ B, PI3K/Akt, and p53 pathways, which play important roles in cell cycle regulation, apoptosis, and cellular stress responses. Additionally, pterostilbene also has strong antioxidant properties, which can protect cells from oxidative damage that often contributes to the development of cancer

Keywords: Pterostilbene, Anti-cancer, Phytochemicals, Cancer

Abstrak. Kanker adalah sekelompok penyakit yang ditandai oleh pertumbuhan sel yang tidak terkendali, invasi jaringan sekitarnya, dan potensi penyebaran ke bagian tubuh yang lain melalui proses yang disebut metastasis. Kanker dapat terjadi di hampir semua organ atau jaringan tubuh, seperti paru-paru, kulit, usus besar, pankreas, dan lain-lain. Penyebab kanker adalah multifaktorial, melibatkan faktor genetik, lingkungan, gaya hidup, dan infeksi tertentu. Pterostilbene adalah senyawa fitokimia yang termasuk dalam kelompok stilbenoid, ditemukan terutama dalam blueberry dan anggur. Fitokimia ini telah menunjukkan potensi terapeutik yang signifikan dalam konteks pencegahan dan pengobatan kanker. Berbagai studi praklinis dan klinis telah mengidentifikasi aktivitas anti-kanker pterostilbene yang luas, termasuk induksi apoptosis (kematian sel terprogram), penghambatan proliferasi sel kanker, dan penghambatan metastasis (penyebaran sel kanker ke bagian tubuh lain). Mekanisme aksi pterostilbene melibatkan modulasi berbagai jalur molekuler, seperti jalur NF- κ B, PI3K/Akt, dan p53, yang berperan penting dalam regulasi siklus sel, apoptosis, dan respons stres seluler. Selain itu, pterostilbene juga memiliki sifat antioksidan yang kuat, yang dapat melindungi sel dari kerusakan oksidatif yang sering kali berkontribusi pada perkembangan kanker.

Kata kunci: Pterostilbene, Antikanker, Fitokimia, Kanker

1. LATAR BELAKANG

Kanker adalah salah satu masalah karena metastasis dapat menyebar ke organ lain kesehatan dengan pengaruh terbesar terhadap kematian di seluruh dunia, dengan perkiraan 100 juta kematian pada tahun 2020 (Ferlay *et al.*, 2020). Namun, prevalensi kanker di Indonesia meningkat dari tahun 2013 sebesar 1,4 per 100 penduduk menjadi 1,79 per 1000 penduduk pada tahun 2018, menurut data Riskesdas. Data tersebut mencakup semua jenis kanker yang didiagnosa dokter (Kementerian Kesehatan RI, 2019). Dengan prevalensi kanker yang tinggi di Indonesia dan di seluruh dunia, pencarian senyawa antikanker baru yang efektif dan aman menjadi prioritas utama dalam penelitian onkologi.

Fitokimia, atau senyawa alami tumbuhan, telah menarik sedang dipertimbangkan sebagai sumber agen antikanker baru karena potensi terapeutik dan tingkat toksisitas yang relatif rendah. Jalur molekuler yang bertanggung jawab atas pertumbuhan dan perkembangan kanker sering diatur oleh fitokimia ini untuk bertindak (Choudhari *et al.*, 2020). Pterostilbene, juga dikenal sebagai 3,5-dimetoksi-40-hydroxy stilbene, adalah senyawa alami yang termasuk dalam kelas senyawa polifenol dengan unit fenolik dan memiliki struktur molekul C₁₆H₁₆O₃ dan berat molekul 256,3 g/mol. Ini adalah salah satu senyawa fitokimia yang menjanjikan. Tanaman menghasilkan senyawa ini melalui jalur fenilpropanoid dan/atau poliketida (Zhu *et al.*, 2012). Senyawa pterostilbene alami ditemukan pada beberapa tanaman pangan seperti blueberry (*Vaccinium* spp), pohon kino, dan sebagainya. *Pterocarpus marsupium*, pohon darah naga (Nagao *et al.*, 2017), kayu cendana merah (*Pterocarpus santalinus*), dan kacang tanah (*Arachis hypogaea*) semuanya ditemukan pada daun anggur dalam jumlah yang relatif lebih rendah. Namun, perlu diingat bahwa jumlah pterostilbene yang ditemukan di beberapa sumber makanan ini mungkin tidak mencukupi untuk memberikan manfaat kesehatan yang positif. Salah satu cara untuk memberikan tingkat nutrisi yang cukup adalah dengan mengonsumsi suplemen makanan yang dibuat dengan senyawa murni (Nagarajan *et al.*, 2022).

Pterostilbene memiliki potensi terapeutik untuk mencegah dan mengobati kanker, meningkat sensitivitas insulin, pengaturan kadar glikemik dan lipid darah, penekanan penyakit jantung, penyakit inflamasi atau radang, penuaan dini, dan peningkatan daya ingat dan kognisi (Chen *et al.*, 2018). Pterostilbene menjadi subjek penelitian anti-kanker baru-baru ini. Senyawa ini menunjukkan sifat agen anti-kanker yang efektif melawan berbagai jenis kanker, seperti leukemia, melanoma, karsinoma, kanker kandung kemih, payudara, dan usus besar. Kedua prostat dan lambung. Mekanisme yang beragam untuk mencegah neoplastik pterostilbene memiliki banyak hubungan antara autophagy, kerusakan DNA, penangkapan siklus sel, autophagy, dan jalur apoptosis intrinsik dan ekstrinsik (Rossi *et al.*, 2013). Pterostilbene menunjukkan berbagai aktivitas biologis melalui penelitian *in vitro* dan *in vivo*. menguntungkan, termasuk melakukan tindakan anti-kanker melalui berbagai cara seperti penghentian apoptosis, angiogenesis, metastasis, dan proliferasi sel kanker (Chakraborty *et al.*, 2010). Namun, penelitian tentang potensi anti-kanker pterostilbene masih terbatas, dan pemahaman yang lebih mendalam tentang mekanisme kerja dan pterostilbene berfungsi sebagai anti-kanker melawan berbagai jenis kanker.

Oleh karena itu, review literatur ini mengeksplorasi penelitian terbaru tentang potensi anti-kanker pterostilbene dan bagaimana ia berfungsi sebagai obat anti-kanker. Dengan

demikian, diharapkan dapat memberikan gambaran tentang pterostilbene sebagai anti-kanker dan menjadi landasan untuk penelitian lebih lanjut tentang pengembangan terapi kanker alami.

2. KAJIAN TEORITIS

Kanker adalah penyakit kompleks yang disebabkan oleh berbagai faktor, termasuk mutasi genetik, stres oksidatif, peradangan kronis, dan disregulasi molekuler dalam siklus sel. Salah satu pendekatan potensial dalam pencegahan dan terapi kanker adalah penggunaan senyawa fitokimia dari bahan alami. Fitokimia adalah senyawa bioaktif non-nutrien yang terdapat dalam tumbuhan, yang dapat memberikan efek biologis positif terhadap tubuh manusia, termasuk aktivitas anti-kanker. Salah satu fitokimia yang sedang banyak diteliti adalah pterostilbene, senyawa turunan dari stilbene yang secara struktural mirip dengan resveratrol namun memiliki bioavailabilitas lebih tinggi karena gugus metoksinya.

Pterostilbene (3,5-dimethoxy-4-hydroxystilbene) diketahui memiliki beragam aktivitas biologis, salah satunya adalah sifat anti-proliferatif, anti-metastatik, dan pro-apoptotik terhadap berbagai jenis sel kanker. Mekanisme aksi dari pterostilbene dalam konteks kanker melibatkan berbagai jalur molekuler penting seperti PI3K/Akt, p53, NF- κ B, serta jalur sinyal mitokondria yang mengatur siklus sel dan apoptosis. Senyawa ini juga mampu menginduksi stres oksidatif secara terkontrol sehingga mendorong sel kanker menuju kematian terprogram (apoptosis), sekaligus menghambat invasi dan metastasis sel kanker melalui pengaturan ekspresi gen seperti MMP-2, MMP-9, Bcl-2, dan caspase-3.

Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa pterostilbene memberikan efek signifikan pada berbagai jenis kanker, baik pada level *in vitro* menggunakan kultur sel kanker, maupun *in vivo* pada hewan percobaan. Studi oleh Shin *et al.* (2020) dan Wawszczyk *et al.* (2023) memperlihatkan bahwa pterostilbene mampu menekan pertumbuhan sel kanker serviks dan melanoma dengan menghambat fase siklus sel dan meningkatkan ekspresi protein pro-apoptotik. Sementara itu, penelitian *in vivo* oleh Surien *et al.* (2022) dan Wang *et al.* (2019) menunjukkan bahwa pterostilbene efektif dalam menurunkan volume tumor serta meningkatkan laju apoptosis melalui mekanisme autofagi dan penghambatan angiogenesis.

Penting untuk dicatat bahwa efek pterostilbene sangat bergantung pada konsentrasi, durasi paparan, dan jenis sel kanker yang diuji. Dalam penelitian Kumar *et al.* (2021), derivat pterostilbene (PTER-ITC) bahkan menunjukkan efek anti-metastasis spesifik dengan menargetkan interaksi protein kunci dalam jalur NF- κ B. Hal ini menyoroti bahwa

pterostilbene tidak hanya bertindak sebagai agen kemopreventif, tetapi juga memiliki potensi sebagai agen terapi target spesifik yang minim efek samping terhadap sel normal.

Dengan potensi farmakologis yang luas dan toksisitas yang relatif rendah, pterostilbene menjadi kandidat yang menjanjikan dalam pengembangan obat antikanker berbasis bahan alam. Masih dibutuhkan penelitian lebih lanjut untuk mengevaluasi bioavailabilitas, metabolisme, dan efektivitasnya pada uji klinis manusia. Kajian teoritis ini mendukung urgensi penelitian lanjutan terhadap pterostilbene untuk menggali potensi penuhnya sebagai agen terapi kanker alami yang aman dan efektif.

3. METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan desain tinjauan literatur dengan mencari artikel ilmiah yang diterbitkan dalam sepuluh tahun terakhir (2014-2024). Pencarian literatur dilakukan melalui database elektronik seperti *PubMed*, *Science Direct*, *Scientific Reports*, dan *Google Scholar*. Literatur yang diambil yaitu artikel dalam bahasa Inggris dengan kata kunci yang digunakan dalam pencarian meliputi “*Pterostilbene*” dan “*anti-cancer*”. Seleksi artikel ilmiah dilakukan berdasarkan kriteria inklusi yang menunjukkan peran dan efek anti-kanker dari senyawa pterostilbene. Artikel yang terpilih mencakup studi pada berbagai jenis kanker, baik menggunakan sel kanker manusia maupun pada hewan percobaan sebagai subjek penelitian. Studi yang hanya meneliti aktivitas biologis pterostilbene selain efek anti-kanker dan yang berfokus pada identifikasi struktur kimia pterostilbene tidak diikutsertakan dalam penelitian ini. Selain itu, artikel ilmiah dengan desain tinjauan literatur, tinjauan sistematis, meta-analisis, dan penelitian studi potong lintang juga tidak disertakan dalam penelitian ini.

Setelah pencarian awal, selanjutnya dilakukan skrining judul dan abstrak pada artikel untuk mengidentifikasi studi yang relevan. Artikel-artikel dengan studi yang memenuhi kriteria inklusi kemudian diunduh dalam bentuk teks lengkap lalu dikaji secara mendalam dan dianalisis secara kritis. Data yang diekstraksi dari studi-studi tersebut meliputi jenis kanker yang diteliti, desain studi, metode, konsentrasi atau dosis pterostilbene yang digunakan, durasi penelitian, dan hasil studi yang membahas tentang efek anti-kanker yang diamati serta mekanisme aksi yang diusulkan. Informasi dari beberapa studi tersebut kemudian dibahas secara kritis untuk memberikan gambaran yang komprehensif tentang potensi anti-kanker pterostilbene, mekanisme aksinya, serta peluang dan tantangan dalam pengembangannya sebagai agen terapi anti-kanker. Setelah meninjau teks lengkap dan analisis mendalam tentang metode, ditemukan 7 artikel yang sesuai dengan kriteria tinjauan, yaitu sebagai berikut.

Tabel 1. Efek Pterostilbene sebagai Efek Anti-kanker pada Sel Kanker Manusia

Penelitian	Metode	Dosis	Hasil	Referensi
Sebuah penelitian eksperimental Subjek: Sel melanoma manusia melanotic A2058 dan amelanotic C32 diperoleh dari American Type Culture Collection	Metode yang digunakan meliputi perlakuan sel melanoma dengan perlakuan Pterostilbene, analisis proliferasi sel menggunakan BRDU assay, analisis siklus sel dengan flow cytometry, serta investigasi molekuler menggunakan RT-qPCR.	Rentan g konsen trasi 2,5-60 µM.	Dengan mekanisme molekuler seperti menghalangi proliferasi sel melanoma, menginduksi apoptosis, mengontrol ekspresi gen apoptosis, dan memulai fragmentasi NA, pterostilbene memiliki sifat antikanker yang kuat terhadap melanoma.	Wawsczyk <i>et al.</i> , (2023)

Tabel 2. Efek Pterostilbene sebagai Efek Anti-kanker pada Hewan Percobaan

Penelitian	Metode	Dosis	Hasil	Referensi
Sebuah penelitian eksperimental Subjek: mencit betina usia 6-7minggu dengan berat antara 28-30 g (n=30)	30 ekor tikus dibagi menjadi lima kelompok, dengan masing-masing kelompok terdiri dari 6 ekor tikus dengan perlakuan yang berbeda.	Diberikan melalui oral gavage pada tikus betina sebanyak 50mg/kg dua kali seminggu.	Pterostilbene oral adalah agen kemopreventif menjanjikan untuk menghentikan perkembangan karsinoma sel. Penggunaan oral pterostilbene menghasilkan penurunan yang signifikan. Ini terjadi karena mekanisme proliferasi sel menghentikan pertumbuhan tumor.	Surien <i>et al.</i> , (2022)
Kombinasi model <i>in vivo</i> dan <i>in vitro</i> Subjek: sel glioma dan tikus wistar jantan dengan berat 160-180 g (n=3) dari Pusat Hewan Percobaan Universitas Jilin (Changchun, Tiongkok)	Model xenograft tikus dilakukan analisis proliferasi sel, apoptosis, produksi spesies oksigen reaktif, potensial membran mitokondria, aktivasi jalur sinyal ERK 1/2 dan JNK, serta analisis volume tumor dan survival rate tikus. Metode analisis yang digunakan meliputi teknik MTT assay.	Dosis pemberian pterostilbene yang digunakan adalah 50 mg/kg pada tikus melalui injeksi intraperitoneal	Dengan menghambat viabilitas sel, memicu penghentian fase S siklus sel, dan memicu apoptosis yang diperantarai oleh mitokondria melalui mekanisme apoptosis yang bergantung pada caspase, pterostilbene menunjukkan efek anti-kanker yang signifikan pada sel glioma. Penelitian ini juga menemukan bahwa pterostilbene mengaktifkan jalur sinyal ERK 1/2 dan JNK, yang membantu memicu apoptosis sel glioma.	Gao <i>et al.</i> , (2021)
Sebuah penelitian eksperimental Subjek: model tikus 4T1 (n=30) yang diinduksi sel kanker payudara	30 tikus dikelompokkan menjadi 5 kelompok yang diberikan perlakuan berupa Pterostilbene-isothiocyanate (PTER-ITC) secara oral 3 kali/minggu. Tikus diinduksi dengan sel kanker 4T1 sebelum perlakuan untuk mengevaluasi efek anti-metastatik PTER-ITC.	Pterostilbene-isothiocyanate (PTER-ITC) sebesar 100 mg/kg berat badan tikus.	PTER-ITC, turunan pterostilbene, memiliki potensi sebagai agen anti-kanker dengan mekanisme aksi yang terfokus pada regulasi jalur NF- κ B serta gen-gen yang terkait dengan metastasis dalam kanker payudara. Ini dilakukan dengan memblokir interaksi fisik antara NEMO-IKK-B, yang menyebabkan fosforilasi IB- α yang tidak efisien dan pengurangan translokasi molekul NF- κ B/p65.	Kumar <i>et al.</i> , (2021)

Penelitian	Metode	Dosis	Hasil	Referensi
Kombinasi model <i>in vivo</i> dan <i>in vitro</i> Subjek: model tikus xenograft usia 4 minggu dari Beijing Vital River Laboratory Animal Technology Co, Lt	Efek pterostilbene pada sel CCA (Cholangiocarcinoma manusia) ditentukan dengan melihat viabilitas sel CCK (Cell Counting Kit), proliferasi sel, dan pembentukan koloni. Penghambatan siklus sel dan apoptosis diukur dengan analisis aliran sitometri, sedangkan protein yang terkait dengan autofagi dideteksi dengan uji imunofluoresensi dan immunoblotting.	Kelompok dengan pterostilbene menerima suntikan pterostilbene intraperitoneal sebanyak 30 dan 60 mg/kg setiap 2 hari	Pterostilbene memiliki potensi besar sebagai agen anti-kanker dalam pengobatan. Kolangiokarsinoma (CCA) berfungsi dengan menghentikan proliferasi sel kolangiokarsinoma, mempertahankan sel pada fase S, dan menyebabkan kematian sel autophagic. Hasil ini menunjukkan bahwa pterostilbene dapat digunakan sebagai pengobatan kolangiokarsinoma yang efektif dan aman. Selain itu, ia menunjukkan efek anti-kanker dengan menghentikan siklus sel dan memicu kematian sel autophagic.	Wang <i>et al.</i> , (2019)
Sebuah penelitian eksperimental Subjek: tikus nude jantan usia 6 minggu (n=10) dari Shanghai Laboratory Animal Center (SLAC, Shanghai, Cina)	Tikus nude jantan diinjeksi dengan sel OCI-LY8 manusia untuk menciptakan model tumor DLBCL. Setelah ukuran tumor mencapai 100 mm ³ , tikus ini dibagi acak menjadi 2 kelompok, yaitu kelompok yang menerima pterostilbene dan kelompok kontrol yang menerima larutan DMSO/garam.	Pterostilbene melalui suntikan intravena sebanyak 30 mg/kg/2 hari	Pterostilbene dianggap sebagai pengobatan anti-kanker yang menjanjikan. Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) Hasil penelitian menunjukkan bahwa pterostilbene secara signifikan menghambat pertumbuhan sel tumor DLBCL baik <i>in vitro</i> maupun <i>in vivo</i> dengan menghentikan proliferasi sel, memicu apoptosis, menjaga sel dalam fase S siklus sel, dan mempengaruhi beberapa jalur sinyal sel DLBCL tanpa menyebabkan efek samping yang signifikan.	Kong <i>et al.</i> , (2016)

4. HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil dari tinjauan literatur peneliti, senyawa fitokimia pterostilbene telah terbukti memiliki efek positif terhadap tubuh manusia sebagai anti-kanker yang melawan berbagai jenis kanker. Dalam beberapa penelitian, senyawa pterostilbene menunjukkan sifat anti-kanker pada sel kanker manusia dan hewan percobaan. Diketahui bahwa pterostilbene memiliki kemampuan untuk menghentikan proliferasi sel kanker, menghentikan siklus sel, dan memicu kematian sel melalui berbagai mekanisme aksi yang melibatkan jalur molekuler yang kompleks (Wang *et al.*, 2019). Jalur molekuler yang berhubungan dengan mekanisme aksi pterostilbene memungkinkan pengembangan terapi yang dikombinasikan dengan obat anti-kanker lain untuk meningkatkan efektivitas pengobatan.

Pterostilbene ditemukan dalam berbagai tanaman yang termasuk dalam makanan manusia. Pterostilbene telah diketahui sebelumnya dapat menurunkan risiko terkena kanker;

namun, konsumsi makanan ini dapat memberikan manfaat kesehatan lainnya, seperti efek kemopreventif kanker, dalam jumlah yang tidak cukup. Oleh karena itu, pembuatan senyawa pterostilbene sebagai suplemen makanan diperlukan, dan penelitian tambahan diperlukan untuk menemukan dan mengukur jumlah pterostilbene dalam makanan manusia (Nagarajan *et al.*, 2022). Hal ini dapat memberikan informasi tentang dosis atau jumlah pterostilbene yang tepat untuk dikonsumsi untuk mendapatkan manfaat obat terbaik, terutama dalam program pencegahan kanker. Salah satu cara meningkatkan konsumsi pterostilbene dengan mengidentifikasi makanan olahan yang diperkaya dengan pterostilbene (Lee *et al.*, 2017).

Penelitian Surien *et al.* (2023), menemukan pterostilbene karena sifat farmakokinetik dan berbagai aktivitas farmakologinya yang bermanfaat, terutama kemampuan untuk menginduksi apoptosis, merupakan kandidat potensial untuk pengembangan sebagai agen kemopreventif. Berdasarkan tinjauan literatur, terdapat tujuh artikel yang relevan dengan pembahasan tentang manfaat senyawa pterostilbene sebagai agen antikanker, yang difokuskan pada penelitian pada sel kanker manusia dan hewan percobaan. Hasil dari tinjauan literatur yang disajikan dalam Tabel 1. dan Tabel 2. dapat dilihat diatas.

Aktivitas Anti-Kanker Senyawa Pterostilbene pada Penelitian In Vitro Menggunakan Sel Kanker Manusia

Dalam penelitian in vitro, sampel sel kanker manusia digunakan dan diuji pada kultur sel kanker di luar pterostilbene diketahui memiliki efek positif terhadap berbagai jenis sel kanker pada organisme hidup. Pterostilbene memiliki efek anti-kanker yang lebih baik daripada resveratrol dalam penelitian secara in vitro yang dilakukan oleh Shin *et al.* (2020) pada sel kanker serviks manusia (sel HeLa, CaSki, dan SiHa). Hasil penelitian menunjukkan bahwa pterostilbene menghambat dan mengaktifkan lebih banyak mekanisme daripada resveratrol pada sel kanker serviks. Siklus sel ditangkap pada fase S dan G2/M melalui pengurangan ekspresi siklus sel seperti cyclin E1 dan cyclin B1 setelah induksi p53 dengan target hilir p21, menghentikan perkembangan sel kanker dan memicu kematian sel kanker serviks melalui aktivasi jalur caspase-3 dan caspase-9 yang dimediasi oleh ROS penurunan regulasi protein antiapoptosis seperti Bcl-2 dan Bcl-XL yang membantu dalam proses kematian sel kanker, penghambatan ekspresi matriks metaloproteinase (MMP)-2 dan MMP-9 yang bertanggung jawab untuk invasi dan metastasis sel kanker, sehingga dapat mengurangi kemampuan sel kanker untuk menyebar ke jaringan sekitarnya, serta mengurangi karakteristik sel kanker serviks yang menyerupai stem melalui penurunan ekspresi petunjuk stemness seperti CD133, Oct4, Sox2, dan Nanog, serta penekanan jalur

sinyal STAT3. Pterostilbene menunjukkan potensi sebagai anti-kanker melalui berbagai mekanisme yang efektif untuk mengobati kanker serviks. Kemampuan pterostilbene untuk menginduksi menghentikan siklus sel melanoma pada manusia dan menyebabkan kematian sel. Hasil analisis siklus sel, yang dilakukan untuk mengetahui mekanisme yang mendasari efek pterostilbene pada sel melanoma, menunjukkan bahwa profil siklus sel C32 dan A2058 berubah. Pterostilbene mengurangi jumlah sel pada fase G1/G0 dan G2/M, dan siklus sel fase S berhenti pada sel C32 yang mengalami amelanotik. Selain itu, pterostilbene telah terbukti mengurangi proliferasi sel melanoma dengan mencegah inkorporasi BrdU ke dalam DNA yang baru disintesis. Ini menunjukkan bahwa pterostilbene memiliki kemampuan untuk menghentikan perkembangan sel melanoma.

Selain itu, pterostilbene meningkatkan aktivitas caspase 3 dan meningkatkan tingkat fragmentasi DNA, menunjukkan kematian sel melalui jalur apoptosis. Ekspresi gen yang terlibat dalam jalur apoptosis juga dipengaruhi oleh pterostilbene. Ini termasuk ekspresi gen BAX yang meningkat pada sel amelanotik dan ekspresi yang menurun pada sel melanotik, serta caspase 3, yang merupakan unsur penting dalam proses apoptosis. Mengobati sel melanotik dengan pterostilbene juga mengurangi jumlah sel yang ada pada fase G1/G0. Meskipun efeknya lebih lemah daripada sel amelanotik, yang menunjukkan bahwa sensitivitas sel terhadap pterostilbene bergantung pada karakteristik sel. Oleh karena itu, temuan ini menunjukkan bahwa pterostilbene dapat memicu kematian sel dan menghentikan siklus melanoma (Wawarczyk *et al.*, 2023).

Selain itu, sesuai dengan penelitian *in vitro* oleh Lin *et al.* (2014) pada sel karsinoma sel skuamosa mulut. Diketahui bahwa pengobatan pterostilbene menghambat kapasitas invasi sel SCC-9 manusia (SCC-9); hasil zimografi dan western blotting menunjukkan bahwa pterostilbene menghambat aktivitas dan kadar protein MMP-2 dan aktivator plasminogen tipe urokinase (u-PA). Menurut analisis Western blot, pterostilbene menghambat fosforilasi Akt, kinase 1/2 yang mengontrol sinyal ekstraseluler dan p38. Tingkat mRNA, reaksi berantai polimerase waktu nyata, dan uji promotor dilakukan untuk mengukur dampak penghambatan pterostilbene terhadap ekspresi MMP-2 dan u-PA dalam sel SCC-9. Ada hubungan antara efek penghambatan tersebut dan peningkatan regulasi penghambat jaringan metalloproteinase-2. Pterostilbene menghambat aktivator plasminogen-1 dan mengurangi regulasi faktor transkripsi jalur pensinyalan NF-B, SP-1 dan CREB. Hasil ini menunjukkan bahwa pterostilbene dapat digunakan untuk mencegah metastasis kanker mulut.

Aktivitas Anti-Kanker Senyawa Pterostilbene pada Penelitian In Vivo Menggunakan Hewan Percobaan

Eksperimen pterostilbene yang menggunakan tikus sebagai model hewan percobaan juga terbukti efektif untuk mengukur efek hidup pterostilbene dengan aktivitas anti-tumor. Penelitian in vivo yang menggunakan model hewan juga telah menunjukkan berbagai mekanisme perkembangan berbagai jenis sel kanker. Penelitian Gao *et al.* (2021) menunjukkan efek anti-kanker pterostilbene pada sel glioma melalui berbagai mekanisme yang kompleks. Eksperimen yang menggunakan pterostilbene dengan tikus sebagai model hewan percobaan juga terbukti efektif untuk mengukur efek senyawanya terhadap aktivitas anti-kanker. Penelitian in vivo yang menggunakan model hewan juga telah menunjukkan berbagai mekanisme pterostilbene dalam menghentikan perkembangan berbagai jenis sel kanker. Penelitian Gao *et al.* (2021) menunjukkan efek anti-kanker pterostilbene pada sel glioma melalui berbagai mekanisme yang kompleks. Menurut penelitian, mekanisme yang dimaksud dapat menghambat proliferasi sel dan menyebabkan kematian sel glioma melalui jalur mitokondria-mediated, menghentikan siklus sel pada fase S, mengaktifkan jalur sinyal ERK 1/2 dan JNK yang mengatur apoptosis sel dan memiliki efek anti-angiogenesis yang dapat mencegah pertumbuhan dan penyebaran tumor. Menurut penelitian yang dilakukan oleh Wang *et al.* (2019), efek anti-kanker senyawa pterostilbene bekerja pada sel kanker kolangiokarsinoma (CCA) melalui penghentian proliferasi sel dan penangguhan siklus sel.

Aktivitas antitumor adalah mekanisme lain yang dikaitkan dengan aktivitas anti-kanker pterostilbene. Pterostilbene juga terbukti efektif dalam menghentikan pertumbuhan tumor pada sel-sel diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) dalam model tikus xenograft. Dalam penelitian yang dilakukan oleh Kong *et al.* (2016), pemberian pterostilbene secara intravena pada tikus xenograft menghasilkan penurunan berat tumor yang signifikan. Selain itu, penelitian ini menemukan bahwa pterostilbene mempengaruhi jalur sinyal tertentu dalam sel DLBCL. Ini dapat meningkatkan fosforilasi p38 MAPK dan mengurangi fosforilasi ERK1/2, yang pada gilirannya menyebabkan sel tumor DLBCL mati (Kong *et al.*, 2016). Pterostilbene juga memiliki efek anti-inisiasi dan anti-promosi sebagai anti-tumor. Penelitian oleh Surien *et al.* (2022) menunjukkan bahwa pterostilbene memiliki perlindungan atau mekanisme perbaikan dalam mengurangi kerusakan DNA selama tahap awal DMBA dan memiliki efek anti-promosi terhadap karsinogenesis kulit. Dengan kombinasi dari kedua efeknya, pterostilbene dapat melindungi sel-sel kulit dari tahap awal kerusakan DNA hingga tahap yang mendorong pertumbuhan tumor.

Berbeda dengan penelitian Kumar *et al.* (2021), penelitian ini menyebutkan bahwa pterostilbene-isothiocyanate (PTER-ITC) memiliki potensi untuk berfungsi sebagai agen anti-kanker melalui mekanisme aksi yang terfokus dalam hal regulasi NF-B, PTER-ITC telah terbukti menghambat interaksi antara Inhibitor of nuclear factor-kappa B kinase subunit (IKK-B) dan NF-B essential modulator (NEMO). IKK-B dan NEMO membentuk kompleks yang sangat penting untuk aktivasi dan translokasi inti NF-B. Akibatnya, ekspresi gen target NF-B seperti Snail1 dan Twist berkurang, yang merupakan faktor transkripsi dan berperan dalam regulasi metastasis. Metode ini mengakibatkan pergeseran Epithelial-Mesenchymal Transition (EMT), yang berarti Perubahan bentuk sel kanker mungkin tidak terjadi. PTER-ITC menunjukkan kemampuan sebagai agen anti-kanker dengan cara yang spesifik terhadap sel kanker untuk menghentikan metastasis kanker payudara tanpa merusak jaringan normal.

5. KESIMPULAN DAN SARAN

Dari tinjauan tujuh penelitian, senyawa fitokimia pterostilbene yang merupakan turunan dari senyawa stilbene, yang diketahui memiliki efek anti-kanker pada berbagai jenis sel kanker pada manusia. Studi *in vitro* dan *in vivo* menunjukkan aktivitas anti-kanker pterostilbene pada berbagai jenis sel kanker, termasuk kanker payudara, kanker serviks, melanoma, glioma, kolangiokarsinoma, dan sel tumor DLBCL (Diffuse Large B-Cell Lymphoma) pada sel kanker manusia dan hewan percobaan. Untuk menghentikan pertumbuhan dan perkembangan sel kanker, pterostilbene berfungsi melalui beberapa mekanisme aksi utama, seperti menghentikan proliferasi sel, menginduksi apoptosis, menghentikan angiogenesis, menghentikan metastasis, dan mengontrol berbagai rute yang bertanggung jawab atas pertumbuhan dan kelangsungan hidup sel kanker.

Penelitian lebih lanjut secara lebih mendalam mekanisme aksi tertentu. Pterostilbene pada setiap jenis kanker dan bagaimana ia berinteraksi dengan target molekuler tertentu. Selain itu, masalah seperti bioavailabilitas rendah dan selektivitas terhadap sel kanker juga perlu diatasi saat mengembangkan pterostilbene sebagai obat anti-kanker yang efektif dan aman.

DAFTAR REFERENSI

- 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.

- Chakraborty, A., Gupta, N., Ghosh, K., & Roy, P. (2010). In vitro evaluation of the cytotoxic, anti-proliferative and anti-oxidant properties of pterostilbene isolated from *Pterocarpus marsupium*. *Toxicology in vitro*, 24(4), 1215-1228.
- Chen, R. J., Kuo, H. C., Cheng, L. H., Lee, Y. H., Chang, W. T., Wang, B. J., ... & Cheng, H. C. (2018). Apoptotic and nonapoptotic activities of pterostilbene against cancer. *International journal of molecular sciences*, 19(1), 287.
- Choudhari, A. S., Mandave, P. C., Deshpande, M., Ranjekar, P., & Prakash, O. (2020). Phytochemicals in cancer treatment: From preclinical studies to clinical practice. *Frontiers in pharmacology*, 10, 1614..
- Ferlay, J., Ervik, M., Lam, F., Colombet, M., Mery, L., Piñeros, M., ... & Bray, F. (2020). Global cancer observatory: cancer today. *Lyon: International agency for research on cancer*, 20182020.
- Gao, H., Liu, Z., Xu, W., Wang, Q., Zhang, C., Ding, Y., ... & Huang, H. (2021). Pterostilbene promotes mitochondrial apoptosis and inhibits proliferation in glioma cells. *Scientific Reports*, 11(1), 6381.
- Kementrian Kesehatan RI. (2019). Artikel Hari Kanker Sedunia 2019.<https://www.depkes.go.id/article/view/9020100003/harikanker-sedunia-2019.html>.
- Kong, Y., Chen, G., Xu, Z., Yang, G., Li, B., Wu, X., ... & Shi, J. (2016). Pterostilbene induces apoptosis and cell cycle arrest in diffuse large B-cell lymphoma cells. *Scientific reports*, 6(1), 37417.
- Kumar, V., Haldar, S., Das, N. S., Ghosh, S., Dhankhar, P., Sircar, D., & Roy, P. (2021). Pterostilbene-isothiocyanate inhibits breast cancer metastasis by selectively blocking IKK- β /NEMO interaction in cancer cells. *Biochemical Pharmacology*, 192, 114717.
- Lee, W. X., Basri, D. F., & Ghazali, A. R. (2017). Bactericidal effect of pterostilbene alone and in combination with gentamicin against human pathogenic bacteria. *Molecules*, 22(3), 463.
- Lin, C. W., Chou, Y. E., Chiou, H. L., Chen, M. K., Yang, W. E., Hsieh, M. J., & Yang, S. F. (2014). Pterostilbene suppresses oral cancer cell invasion by inhibiting MMP-2 expression. *Expert opinion on therapeutic targets*, 18(10), 1109-1120.
- Nagao, K., Jinnouchi, T., Kai, S., & Yanagita, T. (2017). Pterostilbene, a dimethylated analog of resveratrol, promotes energy metabolism in obese rats. *The Journal of nutritional biochemistry*, 43, 151-155.
- Nagarajan, S., Mohandas, S., Ganesan, K., Xu, B., & Ramkumar, K. M. (2022). New insights into dietary pterostilbene: sources, metabolism, and health promotion effects. *Molecules*, 27(19), 6316.
- Rossi, M., Caruso, F., Antonioletti, R., Viglianti, A., Traversi, G., Leone, S., ... & Cozzi, R. (2013). Scavenging of hydroxyl radical by resveratrol and related natural stilbenes after hydrogen peroxide attack on DNA. *Chemico-biological interactions*, 206(2), 175-185.

- Shin, H. J., Han, J. M., Choi, Y. S., & Jung, H. J. (2020). Pterostilbene suppresses both cancer cells and cancer stem-like cells in cervical cancer with superior bioavailability to resveratrol. *Molecules*, 25(1), 228.
- Surien, O., Masre, S. F., Basri, D. F., & Ghazali, A. R. (2022). Chemopreventive effects of oral pterostilbene in multistage carcinogenesis of skin squamous cell carcinoma mouse model induced by DMBA/TPA. *Biomedicines*, 10(11), 2743.
- Surien, O., Masre, S. F., Basri, D. F., & Ghazali, A. R. (2023). Potential chemopreventive role of pterostilbene in its modulation of the apoptosis pathway. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(11), 9707.
- Wang, D., Guo, H., Yang, H., Wang, D., Gao, P., & Wei, W. (2019). Pterostilbene, an active constituent of blueberries, suppresses proliferation potential of human cholangiocarcinoma via enhancing the autophagic flux. *Frontiers in Pharmacology*, 10, 1238.
- Wawarczyk, J., Jesse, K., & Kapral, M. (2023). Pterostilbene-mediated inhibition of cell proliferation and cell death induction in amelanotic and melanotic melanoma. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(2), 1115.