

Senyawa flavonoid kurma ajwa (*Phoenix dactylifera* L.) sebagai terapi kanker: Efektivitas flavonoid kurma ajwa sebagai penghambat jalur PI3K/Akt pada gen anti-apoptosis (*bcl-2*) pada kanker payudara

Ifrokhatul Fuadati

Program Studi Biologi, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang

e-mail: ifrokhatul19@gmail.com

Kata Kunci:

Kurma ajwa; flavonoid; kanker payudara; PI3K/Akt; antioksidan.

Keywords:

Ajwa date; flavonoids; breast cancer; PI3K/Akt; antioxidant.

ABSTRAK

Kanker payudara merupakan salah satu penyakit degeneratif dengan angka kematian tinggi pada wanita. Perkembangan kanker terjadi akibat proliferasi sel yang tidak terkontrol serta kegagalan mekanisme apoptosis yang dipengaruhi oleh peningkatan ekspresi gen anti-apoptosis seperti BCL-2. Salah satu faktor yang memicu peningkatan gen tersebut adalah radikal bebas atau Reactive Oxygen Species (ROS) yang mengaktifkan jalur persinyalan PI3K/Akt dan faktor transkripsi NF- κ B. Kurma ajwa (*Phoenix dactylifera* L.) diketahui mengandung senyawa fitokimia berupa flavonoid yang memiliki aktivitas antioksidan tinggi.

Artikel ini bertujuan mengkaji potensi flavonoid kurma ajwa sebagai terapi alami kanker payudara melalui mekanisme penghambatan jalur PI3K/Akt. Flavonoid bekerja dengan menetralkan ROS sekaligus menghambat aktivasi PI3K sehingga Akt tidak teraktivasi. Kondisi ini mencegah aktivasi NF- κ B yang berperan dalam peningkatan ekspresi gen BCL-2. Dengan terhambatnya jalur tersebut, ekspresi gen anti-apoptosis menurun sehingga memungkinkan terjadinya apoptosis pada sel kanker. Oleh karena itu, flavonoid kurma ajwa berpotensi dikembangkan sebagai terapi tertarget berbasis senyawa alami dalam pengobatan kanker payudara.

ABSTRACT

Breast cancer is one of the leading degenerative diseases causing high mortality among women worldwide. The development of cancer is associated with uncontrolled cell proliferation and the failure of apoptosis mechanisms, which is influenced by increased expression of anti-apoptotic genes such as BCL-2. One factor that contributes to this process is the presence of reactive oxygen species (ROS) that activate the PI3K/Akt signaling pathway and the transcription factor NF- κ B. Ajwa date (*Phoenix dactylifera* L.) contains phytochemical compounds, particularly flavonoids, which exhibit strong antioxidant activity. This article aims to examine the potential of flavonoids from Ajwa dates as a natural therapy for breast cancer through the inhibition of the PI3K/Akt signaling pathway. Flavonoids neutralize ROS and inhibit PI3K activation, preventing Akt activation. This condition suppresses NF- κ B activation that regulates BCL-2 expression. Consequently, the inhibition of this pathway reduces anti-apoptotic gene expression and promotes apoptosis in cancer cells. Therefore, Ajwa date flavonoids have potential as a targeted natural therapy for breast cancer treatment.



This is an open access article under the [CC BY-NC-SA](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/) license.

Copyright © 2023 by Author. Published by Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.

Pendahuluan

Kurma ajwa (*Phoenix dactylifera* L.) merupakan tanaman khas daerah gurun, seperti arab, qatar, dan sekitarnya yang diketahui memiliki banyak khasiat salah satunya sebagai penangkal radikal bebas. Kurma ajwa memiliki rasa yang sangat manis, tetapi meskipun demikian kurma ajwa tidak berpotensi menyebabkan lonjakan gula darah ketika dikonsumsi karena mengandung senyawa fitokimia yang kompleks. Salah satu khasiat kurma ajwa yang menarik untuk dikaji adalah mengenai senyawa turunan polifenol yakni golongan flavonoid yang mampu menetralkan radikal bebas penyebab kanker (Sejpal et al., 2025). Efektivitas senyawa fitokimia pada kurma ajwa dalam menginduksi apoptosis pada sel kanker juga telah diuji secara *in vitro* pada sel MCF7 (Khan et al., 2016).

Kanker merupakan salah satu penyakit degeneratif yang menyumbang kematian terbesar di dunia medis. Kanker merupakan kondisi di mana sel-sel mengalami proliferasi yang tidak terkontrol dan mengabaikan sinyal apoptosis. Kasus kanker di dunia paling banyak menyerang usus atau disebut kanker kolorektal, payudara, dan paru-paru, yang mana kanker payudara menjadi penyebab tingkat kematian terbesar akibat penyakit degeneratif yang menyerang wanita (Mutiah, 2021). Di Indonesia sendiri 27 dari 100.000 orang meninggal disebabkan kanker payudara, dan WHO menyebut kasus kanker payudara di Indonesia mencapai 68.868 jiwa pada tahun 2020 (Hayati et al., 2023).

Penyebab tingginya angka baik kematian maupun penderita kanker payudara adalah karena beberapa faktor, diantaranya yakni usia, faktor genetik, dan keterlambatan deteksi (Hero, 2021). Selain itu, faktor lain yang tidak kalah penting sebagai penyebab tumbuhnya sel kanker tidak mengalami apoptosis adalah karena adanya ROS (*reactive oxygen species*) atau radikal bebas yang menyebabkan teredamnya gen pro-apoptosis dan meningkatnya aktivasi gen anti-apoptosis pada sel kanker. Radikal bebas bersifat toksik karena mampu mengikat atom hidrogen dari senyawa lainnya sehingga memunculkan ROS baru dari senyawa tersebut (Chio & Tuveson, 2017). ROS dapat dinetralkan oleh beberapa senyawa tertentu khususnya dari golongan flavonoid, salah satunya adalah yang didapatkan dari kurma ajwa. Flavonoid dapat menetralkan radikal bebas karena memiliki kemampuan melakukan resonansi pada cincin aromatiknya (Sejpal et al., 2025).

Pembahasan

Kanker payudara digolongkan menjadi dua jenis berdasarkan reseptor estrogennya, yakni kanker payudara ER+ (estrogen reseptor positif) dan kanker payudara ER- (estrogen reseptor negatif). Kanker payudara ER+ artinya pertumbuhan sel-sel kanker tersebut dikendalikan oleh reseptor estrogen dan bersifat seperti sel-sel payudara normal. Sementara kanker payudara ER- tidak membutuhkan reseptor estrogen untuk pertumbuhannya, sehingga perkembangannya dikendalikan oleh gen lain (end note). Kanker payudara dengan status reseptor estrogen positif (ER+) dapat menyebabkan peningkatan ekspresi gen anti-apoptosis seperti BCL-2 di mana terjadi akibat interaksi kompleks antara sinyal hormonal, regulasi transkripsi, dan adaptasi seluler. Hal tersebut dapat terjadi karena estrogen mampu secara langsung untuk

meningkatkan transkripsi Bcl-2 sehingga sel dapat terhindar dari kematian terprogram (apoptosis). Kondisi ini memungkinkan sel abnormal yang seharusnya dihancurkan oleh mekanisme tubuh tetap bertahan dan berkembang menjadi tumor (Kawiak & Kosticka, 2022).

Aktivasi gen anti-apoptosis (Bcl-2) oleh ROS

Peningkatan ekspresi gen Bcl-2 menimbulkan efek sebaliknya, yakni menjadi teredamnya gen pro-apoptosis (BAX) sehingga sel lebih toleran terhadap kerusakan DNA, lebih sulit masuk jalur apoptosis, dan mampu bertahan dalam kondisi stress biologis. Di samping tingginya estrogen yang menyebabkan peningkatan Bcl-2, gen tersebut juga dapat meningkat ekspresinya akibat dari paparan radikal bebas. Radikal bebas atau Reactive Oxygen Species (ROS) tidak secara langsung bersifat merusak sel, tetapi melalui jalur aktivasi survival seperti NF- κ B yang kemudian meningkatkan transkripsi gen anti-apoptosis termasuk Bcl-2 (Hikmah, 2022).

Aktivasi gen Bcl-2 akibat ROS terjadi saat sel mengalami peningkatan ROS, yang mana molekul tersebut bertindak sebagai sinyal stress yang kemudian mengaktifkan jalur persinyalan survival sel, salah satunya jalur PI3K/Akt. ROS memicu teraktivasinya PI3K yang kemudian memfosforilasi Akt. Akt yang aktif akan memfosforilasi dan mengaktifkan IKK (Inhibitor κ B kinase), yang selanjutnya IKK tersebut menargetkan I κ B, yakni inhibitor yang secara normal berfungsi menahan kompleks NF- κ B (p65/p50) di sitoplasma agar tidak masuk inti sel. Setelah I κ B dihancurkan, NF- κ B menjadi bebas dan tidak lagi terikat di sitoplasma. NF- κ B kemudian berpindah dari sitoplasma menuju inti sel (nucleus), dan berfungsi sebagai faktor transkripsi. Di dalam inti, NF- κ B mengikat promotor berbagai gen survival, proliferasi, dan inflamasi. Salah satu gen kunci yang diaktifkan oleh NF- κ B adalah BCL-2, yaitu gen anti-apoptosis yang melindungi sel dari kematian terprogram. Akibat dari peningkatan ekspresi Bcl-2, sel menjadi lebih tahan terhadap stress, kerusakan DNA, dan sinyal kematian (Grimm et al., 1996).

Penghambatan PI3K/Akt oleh flavonoid kurma ajwa

Pengobatan kanker atau yang biasa dikenal terapi kanker terdapat berbagai macam cara yang digunakan dalam praktik klinis modern, meliputi terapi bedah (pengangkatan sel tumor), radioterapi menggunakan sinar X atau proton, kemoterapi, terapi hormonal, terapi tertarget, imunoterapi, dan terapi gen. Masing-masing dari terapi tersebut memiliki keunggulan dan kekurangan dalam praktiknya (Zakiya, 2017).

. Namun, berbagai penelitian terus dilakukan agar terapi yang diberikan maksimal dan mampu menghentikan proliferasi sel. Salah satu terapi yang masih jarang diterapkan, tetapi umum dalam penelitian pre-klinis adalah terapi tertarget berbasis senyawa fitokimia, misalnya golongan flavonoid untuk menghambat jalur PI3K/Akt (Suvana et al., 2017).

Senyawa-senyawa turunan flavonoid menghambat jalur PI3K/Akt dapat dilakukan pra PI3K/Akt aktif, atau pada jalur di bawahnya (Amalia et al., 2025). Senyawa flavonoid dari kurma ajwa menghambat jalur atau pintu masuk utama persinyalan PI3K/Akt dengan cara menghambat IRS-1 sehingga tidak mampu mengaktifkan PI3K. Terhambatnya PI3K tersebut menyebabkan fosfat di PIP₃ terhapus atau dihilangkan sehingga Akt tidak dapat diaktifkan. Meski begitu, Akt juga diaktivasi oleh mTORC2,

yang mana ketika Akt aktif, maka akan menghambat aktivitas TSC1/2. TSC1/2 ini merupakan rem pertumbuhan alami pada sel yang mana ketika TSC1/2 ini dihambat oleh Akt, maka sel kanker tidak dapat berhenti membelah. Namun, ketika Akt dihambat oleh flavonoid, maka TSC akan kembali teraktivasi. Aktifnya TSC ini akan menjadikan RhebGTP menjadi bentuk yang tidak aktif, yakni RhebGDP, sehingga jalur mTORC1 tidak teraktivasi. mTORC1 ini penting, apabila teraktivasi maka akan menghambat 4EBP-1 (rem bawaan pada sel) dan mengaktivasi S6K1 (mesin translasi ribosom). Ketika mTORC1 tidak aktif karena terhambat oleh flavonoid, maka 4EBP-1 tidak terhambat aktivitasnya, sehingga dapat menghambat atau menjadi rem bagi proliferasi sel. Sementara itu, S6K1 tidak dapat teraktivasi sehingga sel kanker tidak dapat melakukan transkripsi (Huang, 2013).

Inhibisi BCL-2 akibat terhambatnya jalur PI3K/Akt terjadi karena IKK (Inhibitor κ B kinase) tidak teraktivasi. IKK yang tidak teraktivasi ini menjadi peluang bagi I κ B untuk tetap menjaga atau menahan kompleks NF- κ B (p65/p50) tetap berada di sitoplasma dan tidak memasuki inti sel. Sebagaimana diketahui, bahwa kompleks NF- κ B ketika memasuki sel mampu mengikat promotor gen survival dan proliferasi sehingga meningkatkan ekspresi gen anti-apoptosis (BCL-2). Oleh karenanya, ketika NF- κ B nonaktif, maka gen-gen survival dan proliferasi akan menurun ekspresinya, termasuk gen BCL-2 anti-apoptosis (Endale et al., 2013).

Kesimpulan dan Saran

Kurma ajwa (*Phoenix dactylifera* L.) merupakan tumbuhan yang kaya akan senyawa fitokimia dan bermanfaat dalam berbagai pengobatan tradisional, termasuk terapi tertarget alami bagi kanker payudara. Kandungan senyawa fitokimia pada kurma ajwa (flavonoid) mampu menetralkan radikal bebas penyebab stress sel / stress DNA sehingga berpotensi mencegah berkembangnya sel normal menjadi sel abnormal (kanker). Selain menetralkan radikal bebas, flavonoid kurma ajwa juga berpotensi terapi tertarget alami berbasis senyawa fitokimia dengan cara menghambat jalur persinyalan survival PI3K/Akt pada sel kanker.

Artikel ini mungkin masih memiliki banyak kekurangan, terutama dalam segi isi apabila kurang sempurna atau lengkap. Oleh karenanya, penulis mengharapkan saran dan koreksi sebagai bahan evaluasi untuk penulisan karya-karya berikutnya. Penulis juga berharap semoga apa yang tertulis dalam artikel ini dapat bermanfaat baik bagi penulis maupun pembaca.

Daftar Pustaka

- Amalia, S., Jannah, F., Afriani, I. I., Dewi, D. C., & Fasya, A. G. (2025). Exploration of Total Flavonoid Content, Toxicity, and Antibacterial Activity of *Acorus calamus* L. Rhizome Isolates. *The Journal of Pure and Applied Chemistry Research*, 14(1), 73–85. <https://repository.uin-malang.ac.id/24444/>
- Chio, I. I. C., & Tuveson, D. A. (2017). ROS in Cancer: The Burning Question. *Trends in Molecular Medicine*, 23(5), 411–429. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2017.03.004>

- Endale, M., Park, S.-C., Kim, S., Kim, S.-H., Yang, Y., Cho, J. Y., & Rhee, M. H. (2013). Quercetin disrupts tyrosine-phosphorylated phosphatidylinositol 3-kinase and myeloid differentiation factor-88 association, and inhibits MAPK/AP-1 and IKK/NF- κ B-induced inflammatory mediators production in RAW 264.7 cells. *Immunobiology*, 218(12), 1452–1467. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2013.04.019>
- Grimm, S., Bauer, M. K. A., & Baeuerle, P. A. (1996). *Bcl-2 Down-regulates the Activity of Transcription Factor NF-KB Induced upon Apoptosis*. 134(1), 13–23.
- Hayati, N., Wahyuni, A., & Kusumawati, W. (2023). Pencegahan Kanker Payudara melalui Sadari dan Sadanis di Era Pandemi Covid-19. *Jurnal Surya Masyarakat*, 5(2), 172. <https://doi.org/10.26714/jism.5.2.2023.172-178>
- Hero, S. K. (2021). Faktor Risiko Kanker Payudara. *Jurnal Medika Hutama*, 03(01), 1533–1538.
- Hikmah, F. (2022). The Role of Reactive Oxygen Species (ROS) in Cancer Stem Cells. *Jurnal Kedokteran YARSI*, 29(3), 120–134. <https://doi.org/10.33476/jky.v29i3.1270>
- Huang, S. (2013). Editorial (Hot Topic: Inhibition of PI3K/Akt/mTOR Signaling by Natural Products). *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 13(7), 967–970. <https://doi.org/10.2174/1871520611313070001>
- Kawiak, A., & Kostecka, A. (2022). Regulation of Bcl-2 Family Proteins in Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer and Their Implications in Endocrine Therapy. *Cancers*, 14(2), 279. <https://doi.org/10.3390/cancers14020279>
- Khan, F., Ahmed, F., Pushparaj, P. N., Abuzenadah, A., Kumosani, T., Barbour, E., AlQahtani, M., & Gauthaman, K. (2016). Ajwa Date (*Phoenix dactylifera* L.) Extract Inhibits Human Breast Adenocarcinoma (MCF7) Cells In Vitro by Inducing Apoptosis and Cell Cycle Arrest. *PLOS ONE*, 11(7), e0158963. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158963>
- Mutiah, R. (2021). *Peran fitofarmaka dalam pencegahan dan terapi kanker: Peluang, tantangan dan strategi*. <https://repository.uin-malang.ac.id/7876/>
- Sejpal, M. A., Shi, L., Xie, R., Ghafoor, K., Ahmadi, F., & Suleria, H. A. R. (2025). Date palm fruit (*Phoenix dactylifera* L.): Structure, ripening, nutrition, and applications. *Discover Chemistry*, 2(1), 169. <https://doi.org/10.1007/s44371-025-00248-2>
- Suvarna, V., Murahari, M., Khan, T., Chaubey, P., & Sangave, P. (2017). Phytochemicals and PI3K Inhibitors in Cancer—An Insight. *Frontiers in Pharmacology*, 8, 916. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00916>
- Zakiya, N. M. (2017). *Evaluasi kualitas penggunaan antibiotika pada pasien pasca bedah dengan metode Gyssens di RSUD Bhakti Dharma Husada Surabaya Periode 2016* [Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim]. <https://repository.uin-malang.ac.id/6633/>