

Kajian Literatur Uji Aktivitas Antikanker Payudara Tanaman Ranti (*Solanum nigrum* Linn.) Secara *in vitro* dan *in vivo*.

Rina Nurmaulawati¹, Ika Purwidyaningrum¹, Ana Indrayati¹

¹Program Studi S2 Ilmu Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi

Email: rina.orin2011@gmail.com

ABSTRACT

In vitro and *in vivo* testing are a series of test carried out of determine wether a product is feasible, efficacious, and safe to use as a drug. This literature review aims to provide a sistematic review about the anti-breast cancer activity (*Solanum nigrum* L.), including plant parts, effective solvents and extraction methods, and the molecular mechanism of the active substance *in vitro* and *in vivo*. The literature review method was carried out using a prism method with the stages of determining the topic, determining the formulation of the problem, collecting data from research journals search results through google scholar with the keywords cytotoxicity *Solanum nigrum* as anti-breast cancer *in vitro* and *in vivo*, analyzing data in the form of group tables, extracting data according to the inclusion criteria and drawing conclusions according to the formulation of the problem. Leaves, stems, ripe fruit, unripe fruit by extraction, percolation, and shokletation using water, ethanol, n-hexane, and ethyl acetate as solvents have breast cancer anticancer activity. The active compounds that act as breast anticancer in *Solanum nigrum* L. are alkaloid, steroid, flavonoid, tanin, karbohidrat, dan saponin, polisakarida rhamnosa, glukosa dan galaktosa, fenolik, kumarin, asam gentisic, luteolin, apigenin, kaempferol, kumarat m-acid, antosianidin, alfa solanin. The mechanism of action of the active substance of *Solanum nigrum* L. extract as a chemotherapeutic agent is as an antioxidant, induces apoptosis, inhibits the proliferation, and stimulating the immune response, induce phagocytic activity.

Keywords : Antibreast cancer, *Solanum nigrum* L., *in vitro in vivo*

ABSTRAK

Pengujian *in vitro* dan *in vivo* adalah serangkaian uji yang dilakukan untuk menentukan apakah suatu produk layak, berkhasiat, dan aman digunakan sebagai obat. Kajian literatur ini bertujuan memberikan *sistemik review* aktivitas antikanker payudara (*Solanum nigrum* L.) meliputi bagian tanaman, pelarut, cara ekstraksi, serta mekanisme molekuler zat aktif secara *in vitro* dan *in vivo*. Metode kajian literatur adalah metode prisma dengan tahapan penentuan topik, penentuan rumusan masalah, pengumpulan data dari jurnal penelitian hasil penelusuran melalui *google scholar* dengan kata kunci *cytotoxicity Solanum nigrum* L. as anti-breast cancer *in vitro and in vivo*, menganalisis data dalam bentuk kelompok tabel, mengekstraksi data sesuai kriteria inklusi dan menarik kesimpulan sesuai rumusan masalah. Daun, batang, buah matang, buah mentah dengan ekstraksi, perkolasi, dan shokletasi menggunakan pelarut air, etanol, n-heksan, dan etil asetat memiliki aktivitas antikanker payudara. Senyawa dan golongan senyawa aktif yang berperan sebagai antikanker payudara pada *Solanum nigrum* L. adalah alkaloid, steroid, flavonoid, tanin, karbohidrat, dan saponin, polisakarida rhamnosa, glukosa dan galaktosa, fenolik, kumarin, asam gentisik, luteolin, apigenin, kaempferol, m- asam kumarat, antosianidin, alfa solanin. Mekanisme molekuler zat aktif ekstrak *Solanum nigrum* L. sebagai agen kemoterapi diantaranya sebagai antioksidan, menginduksi apoptosis, menghambat proliferasi, dan menstimulasi respon imun, menginduksi aktivitas fagositosis.

Kata kunci : Antikanker payudara, *Solanum nigrum* L., *in vitro in vivo*.

PENDAHULUAN

Penelitian terhadap tanaman ranti (*Solanum nigrum* L.) yang telah dilakukan diantaranya bermanfaat sebagai antitumor, antikanker, hepatoprotektif, larvisidal, antioksidan, dan antifungi (Miraj, 2016). Metabolit sekunder pada buah ranti adalah fenolik, alkaloid, flavonoid, dan steroid (Kumar *et al.*, 2016). Buah ranti yang masih muda (hijau) mengandung glikoalkaloid steroid lebih banyak terdapat pada daripada yang telah matang (El- Hawary *et al.*, 2015). Biosintesis metabolit sekunder dapat terjadi pada semua organ tumbuhan, termasuk di akar, pucuk, daun bunga, buah, dan biji (Gutzeit & Ludwig-Muller, 2014).

Proses penemuan obat merupakan rangkaian tahapan-tahapan uji terhadap sampel obat dengan berbagai parameter pada jenis uji terkait. Pengujian *in vitro* dan *in vivo* adalah serangkaian uji yang dilakukan untuk menentukan apakah suatu produk layak, berkhasiat, dan aman digunakan sebagai obat. Rangkaian proses uji toksikologi dan genotoksik suatu ekstrak yang akan digunakan sebagai agen antikanker berasal dari alam penting dilakukan sebelum diterapkan pada manusia sehingga ekstrak tersebut dipastikan memiliki efek antikanker yang selektif, tidak mematikan sel normal/sel sehat dan tidak menyebabkan resisten.

Kajian literatur yang telah dilakukan diantaranya adalah efek alkaloid dan glikoprotein dalam *Solanum nigrum* L. sebagai antikanker (Lei *et al.*, 2006). Kajian literatur berbagai aktifitas *Solanum nigrum* L., diantaranya sebagai antitumor, antioksidan, antiinflamasi, hepatoprotektif, diuretik, dan antipiretik (Ramya *et al.*, 2011). Kajian literatur struktur kimia, toksikologi, farmakologi dan metode analisis dari glikoalkaloid solamargine dan solasonine yang terdapat dalam genus solanaceae (Al Sinani *et al.*, 2017). Kajian literatur efek antikanker ekstrak air *Solanum nigrum* L. diamati pada berbagai jenis kanker, seperti leukemia, prostat, hati, payudara, paru-paru, perut, usus besar, dan kandung kemih (Su Po-Hsuan, 2019).

Kajian literatur ini membahas bagian

tanaman, metode ekstraksi, pelarut yang digunakan, serta mekanisme aksi golongan senyawa/senyawa terhadap kanker payudara baik *in vitro* maupun *in vivo*. Kajian literatur ini menyajikan *sistematik review* hasil uji dari penelitian-penelitian original meliputi pengamatan apoptosis, antiproliferasi, mengeksplorasi mekanisme aksi molekuler agen antikanker, ekspresi protein yang berperan dalam karsinogenesis, mutasi gen, angiogenesis, dan metastasis.

METODE PENELITIAN

Penyusunan *kajian literatur* ini merupakan desain non-ekperimental metode Prisma (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) yakni penelusuran literatur original penelitian menggunakan *google scholar* sebagai sumber *data base*, mengumpulkan data, mengkodekan, mensintesis, melakukan skrining kriteria inklusi, dan melakukan penarikan kesimpulan disesuaikan rumusan masalah.

Data yang diperoleh adalah data sekunder yang kemudian dilakukan analisis kualitatif dengan menginterpretasi data, mengklasifikasikannya dan membuat tabel dengan komponen tabel disesuaikan dengan rumusan masalah. Pemaparan data secara deskriptif disesuaikan variabel inklusi dan rumusan masalah.

PEMBAHASAN

Mekanisme aksi zat aktif dalam ekstrak ranti (*Solanum nigrum* L.) sebagai agen kemoterapi diantaranya : (1) sebagai antioksidan yang mencegah terjadinya pertumbuhan sel kanker, (2) menginduksi apoptosis dengan meningkatkan bax, mengaktifkan gen p53, menghambat pRb sehingga menahan siklus sel pada fase G1/S, G2/M, ditandai dengan adanya fragmentasi DNA, namun tidak toksik pada sel normal sehingga aman digunakan, juga tidak menyebabkan resistensi kemoterapi, ilustrasi tampak pada gambar 1, (3) menghambat proliferasi dan mutasi sel kanker dengan merintang EMT, menstimulasi E-cadherin, downregulations ZEB1, N-cadherin, dan

vimentin.

Perannya dalam menstimulasi respon imun (4) : meningkatkan CD4+/ CD8+, sitokin (TNF-, IFN dan IL-4), menginduksi aktivitas fagositosis, dan produksi IL-6 (faktor nekrosis tumor). Docking molekuler pada beberapa penelitian mendukung

Uji sitotoksik ekstrak herba ranti tunggal diamati pada sel T47D selama 24 jam, viabilitas sel diukur dengan MTT assay, ekstrak herba ranti tunggal diperoleh nilai IC₅₀ sebesar 47 µg/ml. Pengamatan mekanisme apoptosis dengan double staining menggunakan akridin oranye dan etidium bromida ditemukan banyak jumlah sel kanker yang mati, hal ini menunjukkan bahwa ekstrak herba ranti meningkatkan induksi apoptosis sel T47D (Anindyajati *et al.*, 2011).

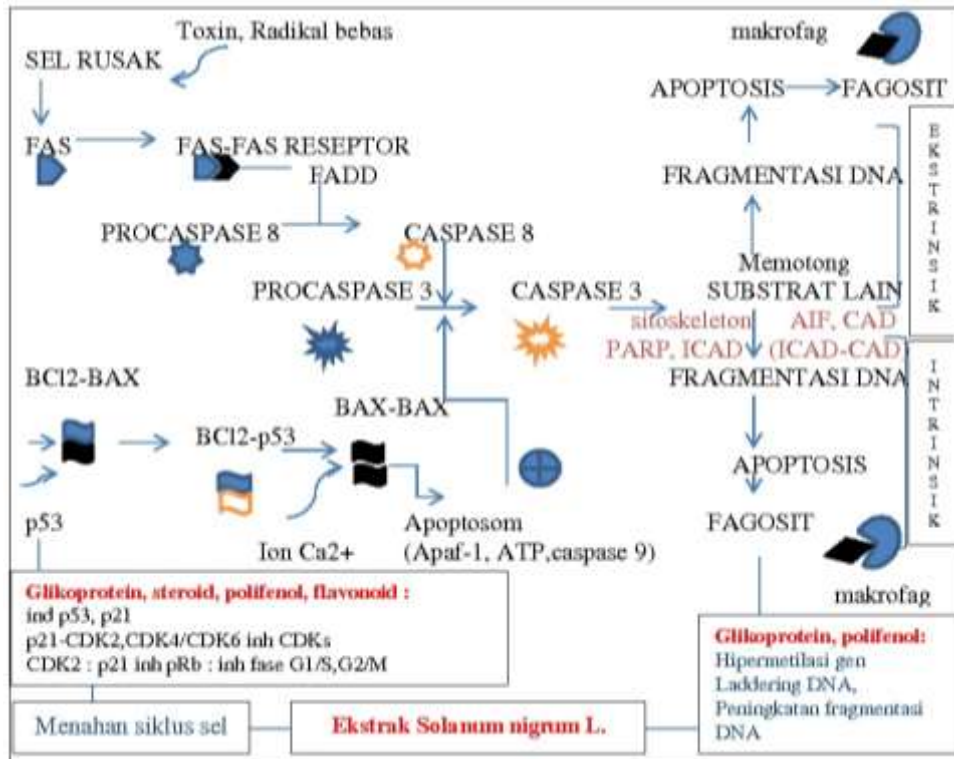
Pengujian sitotoksitas dengan uji Microtetrazolium (MTT) dan uji sulforhodamine B SRB pada ekstrak methanol *Solanum nigrum* L. terhadap sel MCF-7 dan sel vero diperoleh nilai IC₅₀ 148,70 dan 279,00. Ekstrak metanol *Solanum nigrum* L. berpotensi efektif melawan sitotoksik sel MCF-7 dengan menghambat pembelahan sel menyebabkan apoptosis, tetapi tidak toksik terhadap sel vero (Gheewala NK, 2012). Glikoalkaloid steroid dalam *Solanum nigrum* L. ekstrak etanol buah ranti hijau mentah dengan uji SRB menunjukkan adanya efek sitotoksik terhadap sel MCF-7 dengan IC₅₀ masing-masing 12,7 µg / mL (El hawari, 2016).

Penyarian dengan metode maserasi bertingkat menggunakan beberapa pelarut, yaitu heksana, etil asetat, dan metanol dilakukan untuk menguji sitotoksitas *in vitro* ekstrak buah hijau *Solanum nigrum* L. Penelitian memberikan hasil bahwa ekstrak metanol buah ranti dapat menghambat

aktivitas antikanker. Zat aktif dalam ekstrak *Solanum nigrum* L. mudah berikatan dengan reseptor intraseluler dengan berdifusi langsung melintasi membran plasma sel target, menginhibisi EGFR, menstimuligen apoptosis.

pertumbuhan sel MCF-7 dengan nilai IC₅₀ sebesar 211,046 µg/mL, sedangkan ekstrak heksana dan ekstrak etil asetat tidak memiliki aktivitas sitotoksik terhadap sel MCF-7. Skrining fitokimia dengan KLT terdapat senyawa alkaloid, fenolik, dan flavonoid dalam ekstrak metanol buah ranti (Rahmania Z, 2019).

Ekstrak buah matang *Solanum nigrum* L. dengan uji MTT, mampu secara selektif menghambat proliferasi seluler sel kanker MCF-7 dengan nilai IC₅₀ sekitar 40,77 µg / mL, sebaliknya ekstrak ini tidak menunjukkan efek sitotoksik pada sel normal/sel vero. Hasil analisis flow cytometry menunjukkan bahwa ekstrak *Solanum nigrum* L. menginduksi apoptosis sel MCF- 7 tidak berbeda dengan doxorubicin. Ekstrak ini menahan siklus sel pada fase S dan dilanjutkan ke fase G2 / M. Konsentrasi 20 µg / mL memberikan kemampuan untuk menekan siklus sel dengan kekuatan yang sama seperti doxorubicin 0,07 µg/mL. Skrining fitokimia menunjukkan ekstrak mengandung senyawa alkaloid, flavonoid, saponin, tanin, steroid, dan kumarin. Beberapa senyawa isoflavon dari *Solanum nigrum* L. menghambat kinerja EGFR di mana solamargine menunjukkan energi ikat terendah dan lebih rendah dari erlotinib sehingga docking molekuler pada penelitiannya mendukung aktivitas antikanker (Churiyah, 2020).



Gambar 1. Mekanisme aksi induksi apoptosis *Solanum nigrum L.* sebagai agen antikanker payudara (koleksi pribadi)

Tabel 1. Bagian tanaman, pelarut, dan metode ekstraksi yang digunakan untuk mendapatkan ekstrak *Solanum nigrum L.* dengan metode MTT sebagai uji antikanker payudara

No	Bagian Tanaman	Metode ekstraksi, fraksinasi	Pelarut	Golongan senyawa/ Senyawa aktif	Metode uji sitotoksik	Kultur sel	Hasil/nilai IC50	Mekanisme aksi	Pustaka
1	Herba	Maserasi	Etanol	-	Uji MTT	T47D	47 µg / mL	Menginduksi apoptosis	Anindyajati <i>et al.</i> , 2011
2	Buah	Perkolasi	Etanol	-	Uji MTT	MCF-7	MTT : 148.7	Menghambat pembelahan sel menyebabkan apoptosis	Gheewala <i>et al.</i> , 2012
3	Buah hijau mentah daun	Maserasi	Etanol	alkaloid, steroid, flavonoid, tanin karbohidrat dan saponin	Uji MTT	MCF-7	12,7 µg / mL	-	El Hawari <i>et al.</i> , 2015
4	Daun, batang, seluruh tanaman	Soxhletasi	Petroleum eter etanol	polisakarida rhamnosa, glukosa dan galaktosa	Uji MTT	MCF-7	Buah : 52,29µg / mL Daun : 50,48µg / mL Batang : 51,48 µg / mL Seluruh tanaman : 20 µg / mL	Tidak berefek sitotoksik tapi menginduksi sistem kekebalan inang	Razali F, 2017
6	Buah hijau	maserasi bertingkat	n-heksana, etil asetat, metanol	alkaloid, fenolik, dan flavonoid	Uji MTT	MCF-7	211,046 µg/mL	Menginduksi apoptosis	Rahmaniah Z, 2019
7	Buah matang	maserasi	Etanol	alkaloid, flavonoid, saponin, tanin, steroid / triterpenoid, dan kumarin	Uji MTT	MCF-7	40,77 µg/mL		Churiyah <i>et al.</i> , 2020
8	Buah	maserasi	Etanol	-	Uji MTT	MDA-MB-468, MDA-MB-231 dan MCF7	2,2 µg/mL 2,3 µg/mL 2,2 µg/mL	Menginduksi apoptosis	Shirkavad A. <i>et al.</i> , 2019

Ekstrak etanol *Solanum nigrum* L. dapat digunakan sebagai bahan kemopreventif, antioksidan dan antikanker payudara manusia, hal ini dibuktikan dengan uji MTT, TUNEL, elektroforesis gel agarosa, uji DNA nicking dan deoxyribose, dan uji DPPH menunjukkan penekanan proliferasi sel MCF-7, adanya mekanisme induksi apoptosis yang ditunjukkan dengan munculnya laddering DNA, peningkatan fragmentasi DNA, dan terbukti memiliki aksi antioksidan dengan menjadi potensial radikal hidroksil dan radikal DPPH anion superoksida (You Son *et al.*, 2003).

Uji aktivitas pengikatan DNA dari nuclear factor-kappa B (NF- κ B), activator protein-1 (AP-1), dan produksi nitric oxide (NO), dilakukan dengan menggunakan electrophoretic mobility shift assay (EMSA), analisis western blot dan metode Griess. Glikoprotein *Solanum nigrum* L. terbukti memodulasi aktivitas pengikatan DNA yang diinduksi TPA (12-O-Tetra decanoylphorbol-13- acetate) : promotor tumor, meningkatkan faktor transkripsi dan produksi NO, yang berperan penting dalam sitotoksitas sel MCF-7 (Heo KS *et al.*, 2004). 12-O- Tetra decanoylphorbol-13-acetate (TPA) memodulasi beragam respons seluler seperti transkripsi gen, pertumbuhan dan diferensiasi seluler, kematian sel terprogram, sistem kekebalan tubuh respon dan desensitisasi reseptor (Nomura *et al.*, 2000). Ekstrak daun *Solanum nigrum* L. mampu mengurangi stres oksidatif kultur sel astroglial tikus primer *in vitro* yang terpapar glutamat yang dapat mengakibatkan kerusakan membran DNA dan protein sehingga menginduksi apoptosis sel, memiliki sifat antioksidan fenolik alami dan efek neuroprotektif (Campisi A *et al.*, 2019).

Glikoprotein dari *Solanum nigrum* L. dengan uji Griess memiliki potensi antioksidan kuat ditunjukkan dengan lebih efektifnya melawan radikal hidroksil dalam kultur sel NIH/3T3. Glikoprotein memiliki kemampuan menangkap anion superoksida seperti asam askorbat. Konsentrasi anion superoksida meningkat di bawah kondisi stres oksidatif. Anion superoksida menghasilkan radikal bebas dan zat pengoksidasi yang merusak sel. Gugus OH yang dihasilkan oleh reaksi Fenton dapat bekerja langsung pada sel dan menghancurkan enzim yang penting untuk kelangsungan hidup, juga dapat menurunkan asam nukleat, protein sitoskeletal, dan membran lipid sel, sehingga menyebabkan kematian sel (Heo KS *et al.*, 2004).

Glikoprotein ekstrak *Solanum nigrum* L. mengganggu translokasi membran PKC dan menghambat aktivitas protein NF-B (p50 & p53) dalam sel MCF-7 yang diinduksi dengan TPA. Pewarnaan nuklir menggunakan etidium bromida dan bisbenzamide H33342 menunjukkan adanya fragmentasi DNA yang menjadi tanda apoptosis (Heo KS *et al.*, 2005). PKC bertindak sebagai enzim kunci yang berhubungan dengan pertumbuhan, regulasi migrasi, dan metastasis dalam sel tumor sedangkan NF κ B merupakan famili faktor transkripsi dengan spektrum kerja yang luas, antara lain menginduksi pertahanan sel, proliferasi serta berperan dalam regulasi sistem imun dan respons inflamasi. NF κ B juga dapat melakukan interferensi terhadap aktivitas transkripsional p53 melalui peningkatan gen antiapoptosis dan penekanan p53 sehingga menghambat proses apoptosis yang diinduksi oleh p53.

Sitotoksitas ekstrak daun, batang, atau buah pada sel kanker payudara AU565 dan sel normal menunjukkan bahwa sel kanker payudara AU565 lebih sensitif terhadap ekstrak *Solanum nigrum* L. Dosis rendah ekstrak daun *Solanum nigrum* L. menginduksi autophagy tetapi tidak apoptosis. Dosis yang lebih tinggi (>100 μ g/mL) ekstrak daun *Solanum nigrum* L. dapat menghambat kadar p-Akt dan menyebabkan kematian sel akibat induksi autophagy dan apoptosis. Penafisanfitokimia dengan HPLC pada berbagai bagian tanaman *Solanum nigrum* L. menunjukkan bahwa pada daun ditemukan lebih kaya polifenol dan antosianidin (Chen Huang *et al.*, 2010).

Morfologi mitokondria diteliti menggunakan pewarnaan FM Mitotracker Deep-Red menunjukkan bahwa ekstrak air *Solanum nigrum* L. menghambat viabilitas sel MCF-7 sel kanker payudara melalui induksi apoptosis dengan mengaktivasi caspase-3 dan produksi oksigen reaktif. Pengamatan fisi mitokondria pada sel kanker payudara MCF-7 ditemukan peningkatan E- cadherin, downregulations ZEB1, N-cadherin, dan vimentin. Ekstrak air *Solanum nigrum* L. dapat menghambat transisi epitel-mesenkimal (EMT) sel kanker payudara MCF-7 dengan mekanisme aksi melemahkan fungsi mitokondria sehingga mencegah terjadi resistensi kemoterapi, metastasis, dan migrasi sel kanker serta menekan proliferasi sel kanker (Lai J *et al.*, 2016).

Tabel 2. Uji aktivitas antikanker payudara golongan senyawa/senyawa ekstrak *Solanum nigrum* L. secara *in vitro*

No	Golongan senyawa/ Senyawa aktif	Metode uji	Mekanisme aksi	Pustaka
1.	Fenol	Uji MMT, TUNEL, elektroforesis gel agarosa, Uji DNA nicking dandeoxyribose, DPPH	Menginduksi apoptosis, antioksidan	You Son <i>et al.</i> , 2003
2.	Glikoprotein	Uji EMSA Uji Griess : kadar NO	Menginduksi apoptosis, antioksidan	Heo KS <i>et al.</i> , 2004
3.	Glikoprotein	Uji DPPH	Antioksidan	Heo KS <i>et al.</i> , 2004
4.	Glikoprotein	Uji elektroforesis gel agarosa pewarnaan etidium bromida danH33342	Menginduksi apoptosis	Heo KS <i>et al.</i> , 2005
5.	Asam gentisik, luteolin, apigenin,kaempferol, m-asam kumarat, antosianidin (buah ungu)	Uji MTT, Analisis Western Blot, Autophagic Vascular Organelle (AVO)	Dosis rendah ekstrak menginduksi autophagysel AU565 tetapi tidak apoptosis. Dosis tinggi (>100 g/mL) menginduksi autophagy dan apoptosis sel AU565.	Chen Huang <i>et al.</i> , 2010
6.	Polifenol dan antosianidin	Uji DPPH, Uji FRAP, Uji MTT	Antioksidan Menginduksi apoptosis	Hosyar <i>et al.</i> , 2015
7.	Glikoprotein	Flow cytometri, Mitotracker Deep-Red FM Analisis Western Blot	Menginduksi apoptosis,Antioksidan Menginhibisi metastasisdan proliferasi	Lai J <i>et al.</i> , 2016
8.	Alfa-solanin	Uji MTT	Menginduksi apoptosis, menghambat proliferasi tidak toksik pada sel vero. Aktivitas Antikanker menurun Dengan urutan daun>batang>akar. Docking molekuler pro apoptosis	Ahmad R <i>et al.</i> , 2017
9.	Glikoprotein	CytoTox 96 Non-radioactive Cytotoxicity Assay, Wound Healing Migration Assay Analisis PCR Uji onkologi gen	Menginduksi apoptosis, Menginhibisi proliferaatif ekspresi protein apoptosis dan proliferaatif	Ling Binbing <i>et al.</i> , 2019
10	-	Uji MTTUji MSP	Menginduksi apoptosis Menginhibisi proliferaatif	Shirkavad A. <i>et al.</i> ,2019
11	Fenol	Uji aktivitas antioksidan Sel astroglial	Antioksidan	Campici <i>et al.</i> , 2019

Pengamatan pada hewan dengan tumor payudara tikus BALB pemberian solanin dapat menyebabkan pembukaan pori-pori permeabilitas mitokondria (mPTP) sehingga terjadilah pelepasan Ca²⁺ dari mitokondria. Konsentrasi Ca²⁺ yang meningkat di dalam sel, akan menstimulasi Bax dan menekan Bcl-2, pada akhirnya terjadilah apoptosis (Mohsenikia M. *et al.*, 2013).

Kelemahan kemoterapi doksorubisin adalah dapat menstimulasi ekspresi P-glikoprotein (Pgp) pada sel kanker. Pemberian 0,5 µg/mL doksorubisin selama 1 minggu pada sel MCF-7 mengakibatkan perubahan ekspresi P-gp dan perubahan morfologi sel seperti adanya lamellapodia dan filopodia. Ekspresi gen Pgp yang berlebih mengakibatkan sel efluks terhadap agen kemoterapi sehingga akan menurunkan efek terapi (Rumiyati *et al.*, 2018; Putri *et al.*, 2011). Kelemahan ini merupakan salah satu alasan para peneliti

melakukan pencarian agen antikanker alternatif dari bahan alam diantaranya dari ekstrak air/etanol *Solanum nigrum* L.

Analisa komponen imun fraksi polisakarida dari *Solanum nigrum* L. telah terbukti memiliki aktivitas antitumor dengan meningkatkan CD4⁺ / CD8⁺ dari subpopulasi limfosit-T (TCD4⁺/ TCD8⁺) yang berperan penting dalam sistem kekebalan tubuh. Analisis ekstrak polisakarida *Solanum nigrum* L. untuk menentukan efek modulasi pada RAW 264.7 sel makrofag murine yang berperan dalam menginduksi respon imun bawaan dan adaptif, aktivitas fagositosis dan produksi sitokin. Fraksi polisakarida tidak bersifat sitotoksik, fraksi tersebut menginduksi oksida nitrat dalam sel RAW 264,7. Fraksi ini juga secara signifikan menginduksi aktivitas fagositosis dan merangsang produksi faktor nekrosis tumor IL-6 (Razali, 2014).

Tabel 3. Uji menginduksi sistem imun golongan senyawa ekstrak *Solanum nigrum* L. dalam aktivitas sebagai antikanker payudara pada sel Macrophag murin secara *in vitro*

No	Golongan Senyawa	Mekanisme aksi	Metode Uji	Kultur sel	Nilai	Kontrol positif	Pustaka
1	Polisakarida	Menginduksisistem kekebalan, fagositosis	Uji sitokin IgG FITC	Macrophagmurin RAW 264,7	59,6%	LPS	Razali F <i>et al.</i> , 2014

Ekstrak *Solanum nigrum* L. diberikan secara oral ke mencit tumor payudara dengan konsentrasi 250 dan 500mg / kg selama 10 hari. Ukuran tumor dan berat mencit dimonitor, pada akhir pengobatan, diambil darah, tumor, limpa dan timus untuk analisis fisiologis dan imunologi. Volume tumor dan berat tumor diamati dan diukur secara signifikan dihambat masing-masing sebesar 65% dan 40%. Berdasarkan pengamatan

histologis, perlakuan ekstrak *Solanum nigrum* L. mengakibatkan terganggunya morfologi sel tumor, peningkatan filtrasi sel T, sel NK dan makrofag. Ekstrak *Solanum nigrum* L. menunjukkan efek imunomodulator pada tikus tumor karena mampu meningkatkan kadar sitokin (TNF-, IFNdan IL-4), yang dapat berkontribusi pada gangguan morfologi sel tumor melalui nekrosis dan apoptosis (Razali, 2016).

Tabel 4. Mekanisme kerja molekuler golongan senyawa/senyawa ekstrak *Solanum nigrum* L. yang memiliki aktivitas sebagai antikanker payudara secara *in vivo*

No	Golongan senyawa/ Senyawa aktif	Mekanisme aksi	Metode uji	Pustaka
1.	Alfa solanin	Menginduksi apoptosis, inhibisi angiogenesis	Imunohistokimia kanker 4T1 mencit BALB	Mohsenikia M. <i>et al.</i> , 2013
2.	Polisakarida	Imunomodulator	Uji sitokin kanker 4T1 mencit BALB, Uji komponen imun imunofluoresen	Razali <i>et al.</i> , 2016
3.	-	Induksi sitotoksik Inhibisi genotoksik	Uji toksisitas akut Uji genotoksik mencit BALB	Rumiyati <i>et al.</i> , 2015

KESIMPULAN

1. Bagian tanaman ranti (*Solanum nigrum* L.) yang memiliki aktivitas sebagai anti kanker payudara, yaitu : Herba/seluruh tanaman (Anindyajati *et al.*, 2011; Razali F, 2017); Buah (Gheewala *et al.*, 2012; Shirkavad *et al.*, 2019; buah hijau mentah : El Hawari *et al.*, 2015; Rahmaniya Z, 2019; buah matang : Churiyah *et al.*, 2020), Daun (El Hawari *et al.*, 2015; Razali F, 2017; Ahmad R *et al.*, 2017); batang (Razali F, 2017; Ahmad R *et al.*, 2017); akar (Ahmad R *et al.*, 2017).
2. Pelarut dan metode yang digunakan untuk membuat ekstrak dan fraksi tanaman ranti (*Solanum nigrum* L.) adalah maserasi etanol (Anindyajati *et al.*, 2011; (El Hawari *et al.*, 2015; Churiyah *et al.*, 2020; perkolasi etanol (Gheewala *et al.*, 2012), maserasi bertingkat n heksan, etil asetat, metanol (Rahmaniya Z, 2019); dan shokletasi petrolum eter, etanol (Razali F, 2017).
3. Golongan senyawa dan senyawa aktif yang berperan sebagai anti kanker payudara pada tanaman ranti (*Solanum nigrum* L.) diantaranya adalah alkaloid, steroid, flavonoid, tanin, karbohidrat, dan saponin (El Hawari *et al.*, 2015); polisakarida rhamnosa, glukosa dan galaktosa (Razali F, 2017); alkaloid, fenolik, dan flavonoid

- (Rahmaniya Z, 2019); alkaloid, flavonoid, saponin, tanin, steroid / triterpenoid, dan kumarin (Churiyah *et al.*, 2020); fenol (You Son *et al.*, 2003; Campisi *et al.*, 2019); glikoprotein (Heo KS *et al.*, 2004, 2005; Lai J *et al.*, 2016; Ling Binbing *et al.*, 2019); Asam gentisic, luteolin, apigenin, kaempferol, m-asam kumarat, antosianidin (Huang *et al.*, 2010); polifenol dan antosianidin (Hosyar *et al.*, 2015); alfa solanin (Mohsenikia M *et al.*, 2013; Ahmad R *et al.*, 2017).
4. Mekanisme kerja molekuler senyawa tersebut dalam aktivitasnya sebagai anti kanker payudara secara *in vitro* dan *in vivo*, diantaranya adalah sebagai agen antioksidan (You Son *et al.*, 2003; Heo KS *et al.*, 2004; Campisi *et al.*, 2019; Hosyar *et al.*, 2015; Lai J *et al.*, 2016); menginduksi apoptosis dan menghambat proliferasi sel kanker (You Son *et al.*, 2003; Heo KS *et al.*, 2004, 2005; Huang *et al.*, 2010; Anindyajati *et al.*, 2011; Gheewala *et al.*, 2012; Mohsenikia M *et al.*, 2013; Hosyar *et al.*, 2015; Lai J *et al.*, 2016; Ahmad R *et al.*, 2017; Rahmaniya Z, 2019; Ling Binbing *et al.*, 2019; Shirkavad *et al.*, 2019; Churiyah *et al.*, 2020), tidak toksik pada sel normal (Rumiyati *et al.*, 2015; Ahmad R *et al.*, 2017), dan berperan dalam respon

imun(Razali F *et al.*, 2014, 2016; Razali F, 2017).

DAFTAR PUSTAKA

- Anindyajati, Larasati YA, and Adib. 2011. *Ekstrak etanolik herba leunca (Solanum nigrum L.) Meningkatkan Efek Sitotoksik dan Induksi Apoptosis Doxorubicin pada sel kanker Payudara T47D*, Jurnal Saintifika Gadjah Mada 2011, III(1), Universitas Gadjah Mada. Yogyakarta.
- Ahmad R, Gupta A, Fatima A, Husain I, and Srivastava AN. 2017. *The evaluation of biological activity of methanolic extracts of Solanum nigrum and molecular docking analysis of selected phytoconstituents against vimentin*. J Intercult Ethnopharmacol. Vol : 6.
- Ahmad R, 2019. *Steroidal glycoalkaloids from Solanum nigrum target cytoskeletal proteins: an in silico analysis*. Department of Biochemistry, Era's Lucknow Medical College and Hospital, Era University, Lucknow, Uttar Pradesh, India.
- Al Sinani, and E.A. Eltayeb. 2017. *The steroidal glycoalkaloids solamargine and solasonine in Solanum plants* Department of Biology. College of Science. Sultan Qaboos University. P.O. Box 36. PC 123 Muscat,Oman.
- An L, Tang JT, Liu XM, and Gao NN. 2006. *Review about mechanisms of antic-ancer os Solanum nigrum*, Zhongguo Zhong yao za zhi = Zhongguo zhongyao zazhi = China journal of Chinese materia medica 31(15):1225-6. 1260.
- Arnanda dan Nuwarda. 2019. Review Artikel : *Penggunaan radiofarmaka teknisium-99M dari senyawa glutathion dan senyawa flavonoid sebagai deteksi diniradikal bebas pemicu kanker*. Jurnal Farmaka. Volume 17 nomor 2.
- Betty. 2019. *Tampilan imunohistokimia setampilan imunohistokimia sel punca kanker payudara CD44 dan CD24 pada berbagai subtipe kanker payudara triple negative : dengan perhatian khusus terhadap basal-like, stem cell-like dikaitkan dengan histology grading*. Desertasi. Universitas Sumatra Utara.
- Campisi A, Acquaviva R, Raciti G, Duro A, Rizzo M, and Santagati NA. 2019. *Aktivitas Antioksidan dari Solanum Nigrum L. in vitro*. Departemen Ilmu Obat, Universitas Catania, Viale Andrea Doria 6, 95125 Catania, Italia.
- Cancer Chemoprevention Research Center (CCRC). 2009. *Prosedur Tetap Pengamatan Ekspresi Protein dengan Metode Imunositokimia*. Fakultas Farmasi UGM Yogyakarta.
- CCRC. 2008. *Prosedur Tetap Uji Sitotoksik Metode MTT*, http://www.crc.farmasi.ugm.ac.id/?page_id=240 (Diakses tanggal 2/12/ 2020).
- Churiyah. 2020. *Aktivitas Sitotoksik, Induksi Apoptosis, dan Penangkapan Siklus Sel Solanum nigrum L.Ekstrak Etanolik pada MCF-7 Sel Kanker Payudara Manusia*. Jurnal Pencegahan Kanker Asia Pasifik, Vol 21 3735.
- Dewa I. Gede. 2000. *Onkologi Klinik*. Edisi 2. Surabaya : Airlangga University Press.
- Duronio and Xiong. 2013. Signaling pathways that control cell proliferation. Article as *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 5. 1–12.
- El Hawari, 2016. *Cytotoxicity of Solanum nigrum L green fruits on breast (MCF- 7) and liver (HepG-2) cancer cell lines*. The Pharma Innovation Jurnal 2015 3(11) : 87-89.
- Faizan, 2017. *Anti tumor and Immunomodulatory Activities of Polysaccharide from Solanum nigrum L towards Breast Cancer*. Universitas of Malaya. Kuala Lumpur.
- Gheewala NK, 2012, *In Vitro Cytotoxicity of Methanolic Extract of Solanum nigrum Using MCF-7 Cell Line*. International Journal of Pharmacy Research and Technology 2012, Volume 2, Issue 2, 60-62.
- Harborne, J. B.. 1987. *Metode fitokimia, penuntun cara modern menganalisis tumbuhan*, diterjemahkan oleh Kosasih Padwawinata, ed. V. Penerbit ITB. Bandung.
- Hanahan D, and Weinberg RA. 2010. Hallmarks of cancer: the next generation cell. 144(5):646-74.
- Heo KS, Lee SJ, Ko JH, Lim K, and Lim KT. 2004. *Glycoprotein isolated from Solanum nigrum L. inhibits the DNA-binding activities of NF- κ B and AP-1, and increases the production of nitric oxide in TPA-stimulated MCF-7 cells*. Toxicology in Vitro 18 (2004) 755–763.
- Heo KS, and Lim KT. 2004. *Antioxidative Effects of Glycoprotein Isolated from Solanum nigrum L*. J Med Food 7 (3)

- 2004, 349–357.
- Heo KS, and Lim KT. 2005. *Glycoprotein Isolated from Solanum nigrum L. Modulates the Apoptotic-Related Signals in 12-O-Tetradecanoylphorbol 13-Acetate-Stimulated MCF-7 Cells*. J Med Food 8 (1) 2005, 69–77.
- Hosyar R, Mostafavinia SE, Zarban A, Hassanpour M, Partovfari M, Taheri A, and Pouyan M. 2015. *Correlation of Anticancer Effects of 12 Iranian Herbs on Human breast Adenocarcinoma cells with antioxidant Properties*. Free Radicals and Antioxidants Vol. 5.
- Huang HC, Syu KY, and Lin JK. 2010. *Chemical Composition of Solanum nigrum Linn Extract and Induction of Autophagy by Leaf Water Extract and Its Major Flavonoids in AU565 Breast Cancer Cells*. J. Agric. Food Chem. 2010, 58, 8699–8708.
- Jain Ramya, Sharma A, Gupta S, Sarethy IP, Gabrani R. 2011. *Solanum nigrum : Perspektif Saat Ini tentang Properti Terapeutik*. Volume 16, Nomor 1 Review Pengobatan Alternatif. Departemen Bioteknologi. Institut Teknologi Informasi Jaypee. A-10, Sektor 62, NOIDA. India.
- Khaira, 2010. *Menangkal radikal bebas dengan antioksidan*. Jurnal Saintek volume II : 183-187. STAIN Batusangkar Sumatra Barat.
- Kartawiguna. 2001. Faktor yang berperan penyebab karsinogenesis. Kedokteran trisakti vol 20. No 1
- Kumar, Abbas, Fausto n, Aster Jon C. 2016. *Pathologic Basic of Disease*. 8th Edition. Philadelphia : Elsevier. p. 1131-1146.
- Lai YJ, Tai CJ, Wang CW, Choong CY, Lee BH, Shi YC, and tai CJ. 2016. *Anti-Cancer Activity of Solanum nigrum (AESN) through Suppression of Mitochondrial Function and Epithelial-Mesenchymal Transition (EMT) in Breast Cancer Cells*. Molecules **2016**. 21. 553; doi:10.3390/molecules21050553. www.mdpi.com/journal/molecules
- Ling Binbing, Xiao S, Yang J, Wei Y, Sakharkar MK, and Yang Jian. 2019. *Probing the Antitumor Mechanism of Solanum nigrum L. Aqueous Extract against Human Breast Cancer MCF7 Cells*, Bioengineering **2019**. 6. 112; doi:10.3390/bioengineering6040112, www.mdpi.com/journal/bioengineering
- Liu et al. 2006. *5-Fluorouracil Mediates Apoptosis and G1/S Arrest in Laryngeal Squamous Cell Carcinoma via a p53-Independent Pathway*. The Cancer Journal. **12**(6):482-493.
- Liu et al. 2006. *5-Fluorouracil Mediates Apoptosis and G1/S Arrest in Laryngeal Squamous Cell Carcinoma via a p53-Independent Pathway*. The Cancer Journal. **12**(6):482-493.
- Livinski et al. 2015. *Undertaking a systematic review*. Lib Guides. National Institute of Health.
- Meiyanto et al. 2008. *Ekstrak Etanolik Biji Buah Pinang (Areca catechu L.) mampu menghambat proliferasi dan memacu apoptosis sel MCF-7*. Majalah Farmasi Indonesia, 19(1), 12 – 19, 2008.
- Mohsenikia M. et al. 2013. *The protective and therapeutic effects of alpha- solanine on mice breast cancer*. European Journal of Pharmacology 718 : 1-9.
- Nafrialdi dan Sulistia Gan. 1995. *Antikanker*, Guniswara (Ed), *Farmakologi dan Terapi*, Edisi IV, 686-689, Bagian Farmakologi Kedokteran Fakultas Kedokteran UI, Jakarta.
- Nursalam, T. Sukartini, D Priyantini, D Mafula, dan F Efendi. 2020. *Pedoman penyusunan thesis review artikel*. Fakultas keperawatan Universitas Airlangga.
- Parwata I Made Oka Adi Dr. Drs, M.Si. 2014. *Buku Ajar Kanker*. Fakultas MIPA Universitas Udayana. Procházková, D., Bousová, I. & Wilhelmová, N., 2011. *Antioxidant and Prooxidant Properties of Flavonoids*. Fitoterapia, 82(4), pp. 513-523.
- Rahmaniah. 2019. *Aktivitas sitotoksik ekstrak heksana, etil asetat, dan methanol buah leunca (Solanum nigrum L.) hasil maserasi bertingkat terhadap sel MCF-7*. Universitas Muhammadiyah Surakarta.
- Razali FN, Ismail A, Abidin NZ, and Shuib AS. 2014. *Stimulatory Effects of Polysaccharide Fraction from Solanum nigrum on RAW 264.7 Murine Macrophage Cells*. Institute of Biological Sciences, Faculty of Science, University of Malaya, Kuala Lumpur, Malaysia.
- Razali FN, Sinniah SK, Hussin H, Abidin NZ, and Shuib AS. 2016. *Tumor suppression effect of Solanum nigrum polysaccharide fraction on Breast cancer via*

- immunomodulation*. International Journal of Biological Macromolecules 92 (2016) 185–193.
- Ren, Wang H, Qiao Z, and Zhu L. 2003. Flavonoids: Promising Anticancer Agents, *Medicinal Research Reviews*. 23 (4). 519-534.
- Rumiyati, Muna LN, Hidayati DN, and Jenie RI. 2015. Toksisitas Akut dan Aktivitas Genotoksik Ekstrak Etanolik Herbal Leunca (*Solanum nigrum L.*). 6 (1). 30-34 *Jurnal Kemoprevensi Kanker Indonesia*.
- Setyorini SD, dan Yusnawan E. 2016. *Peningkatan Kandungan Metabolit Sekunder Tanaman Aneka Kacang sebagai Respon Cekaman Biotik*. Iptek Tanaman Pangan Vol. 11 No. 2.
- Shirkavad A, Boroujeni ZN, and Aleyasin SA. 2019. *Solanum Nigrum Anticancer Effect Through Epigenetic Modulations in Breast Cancer Cell Lines*. *Current Cancer Therapy Reviews*, 2019, 15, 1-6.
- Siswanto. 2020. *Systematic Review Sebagai Metode Penelitian Untuk Mensintesis Hasil-Hasil Penelitian (Sebuah Pengantar*. Pusat Penelitian dan Pengembangan Sistem dan Kebijakan Kesehatan. Badan Litbang Kesehatan. Kementerian Kesehatan. hlm 326 -333.
- Suwanditya RK, Sumiwi SA, dan Wardhana YW. 2020. *Peran Senyawa Flavonoid dan Glikosida Jantung dalam Aktivitas Kardiotonik*. Universitas Padjajaran. *Farmaka Suplemen* (2020) : Vol 17 nomor 1.
- Suyatno & Emir TP. 2014. *Bedah Onkologi Diagnosis dan Terapi Evidensi Ke-2*. Jakarta: Sagung Seto. 132-58
- Su Po-Hsuan. 2019. *Perkembangan terkini dalam terapi integratif pengobatan tradisional Cina untuk pengobatan kanker*. *Jurnal Pengobatan Tradisional dan Pelengkap* xxx (xxxx) xxx. <https://doi.org/10.1016/j.jtcme> 2019.07.001, Departemen Pengobatan Tradisional Cina. Rumah Sakit Universitas Medis Taipei. Taipei. Taiwan
- Wulandari E. 2014. *Identifikasi dan mekanisme sitotoksik senyawa aktif pada tanaman sisik naga (*Pyrrosia pelisoliodes L.*) terhadap sel kanker MCF- 7, t47D dan WiDr*. FF UI.
- You Son, Kim J, Lim JC, Chung Y, Chung GH, and Lee JC. 2003. *Ripe fruits of Solanum nigrum L. inhibits cell growth and induces apoptosis in MCF-7 cells*. *Food and Chemical Toxicology* 41 (2003) 1421–1428.
- Ziska R, Agustina, dan Supriadi. 2018. *Cytotoxic Activity Assay of N-Hexane Extract of Solanum nigrum L. Fruits Fermented by Kombucha against MCF-7 Breast Cancer Cell Line*. *Journal of Physics: Conf. Series* 1338 (2019) 012027.