

BAB II Tinjauan Pustaka

II.1. Ranti Hitam (*Solanum nigrum* L.)

Berikut adalah klasifikasi dari tanaman ranti hitam (*Solanum nigrum* L.) :



Gambar II.1. *Solanum nigrum* L.

Kingdom : Plantae
Divisi : Magnoliophyta
Kelas : Magnoliopsida
Ordo : Solanales
Famili : Solanaceae
Genus : Solanum
Spesies : *Solanum nigrum* L.

(Saleem *et al.*, 2015; Rani *et al.*, 2017)

Tanaman ranti hitam termasuk ke dalam suku Solanaceae. Ranti hitam memiliki nama lain yaitu *Solanum fitulosum* et miniatum Rich., *Solanum nodiflorum* Jack., *Solanum triangulare* et vilosum Lamk., *Solanum uliginosum* et rhinoceostis Bl., *Solanum incertum* Dun., *Solanum rubrum* Mill. Nama daerah

dari ranti hitam berbeda-beda berdasarkan daerahnya (Dalimartha, 2008).

Ranti hitam di kenal dengan nama leunca, leunca badak, leunca hayam, leunca manuk, leunca pahit, leunca piit atau ranti di daerah Jawa. Dikenal dengan nama Rampai (Sumatera), Longki kui atau *hai jiao* (Cina), dan *black nightshade* (Inggris) sedangkan simplisianya sering disebut dengan nama Herba Solani atau Herba Leunca (Dalimartha, 2008).

Buah ranti hitam atau leunca memiliki rasa yang pahit dan bersifat agak dingin. Memiliki efek antikanker, membersihkan racun, penurun panas (antipiretik), menghilangkan bengkak, melancarkan sirkulasi darah, menghilangkan gatal, meredakan rasa sakit (analgetik), peluruh kemih (deuretik), peluruh dahak (Ekspektoran) serta pereda batuk dan sesak (Wijayakusuma, 2008).

Ranti hitam (*Solanum nigrum* L.) mengandung beberapa bioaktif metabolit sekunder seperti solamargin dan solasonin yang memiliki sifat antikanker yang kuat. Selain itu ranti hitam juga kaya akan sumber polifenol seperti asam galat, cetacin, asam caffeic, epicatin, rutin dan nerigerin (El-hawary *et al.*, 2015).

Komponen alkaloid total buah ranti hitam mempunyai efek antikanker pada murine tumor. Kandungan solanin mempunyai

efek anti-mitosis (menghambat pembelahan sel) sehingga perkembangan sel kanker dapat dihambat. Solasodine mempunyai efek meredakan rasa sakit (analgetik), penurunan panas dan antiradang sedangkan kandungan solamargine dan solasonine mempunyai efek antibakteri (Wijayakusuma, 2008).

II.I.1. Senyawa Antikanker dari Buah Ranti Hitam

Glycoalkaloid adalah senyawa yang beracun pada tingkat tertentu tetapi senyawa ini juga memiliki berbagai efek menguntungkan. Glycoalkaloid juga telah dipelajari sebagai antidiabetes, antijamur, antibiotik, antimikroba, antivirus dan kebanyakan untuk antikanker (Sinani El tayeb 2017).

Investigasi biologi pada solamargin dan solasonin telah menunjukkan sitotoksitas signifikan terhadap beberapa sel kanker manusia dan tumor kulit. Senyawa aktif dari tanaman *Solanum nigrum* L. yang terisolasi sebagai anti tumor adalah glikoprotein, glikosteroid, glikoalkaloid, dan polisakarida (Sinani El tayeb 2017).

Glikoalkaloid yang terkandung dalam *Solanum nigrum* L. adalah solanin, solamargin, dan solasodin (Ding *et al.*, 2012). Perbedaan struktur utama dari solasodin dan solamargin terlihat dari rantai sisi gula chacotriose yang ditemukan di solamargin kedua senyawa ini memiliki aktivitas antioksidan dan antikanker karena adanya unsur polifenolik pada strukturnya. Sehingga

solasonin dan solamargin dapat digunakan untuk menekan pertumbuhan sel kanker (Al Sinani *et al.*, 2016). Beberapa senyawa aktif yang telah teridentifikasi sebagai antikanker adalah sebagai berikut :

a. Solanin

Solanin adalah alkaloid steroid yang banyak ditemukan pada semua bagian ranti hitam (*Solanum nigrum* L.). Solanin dapat menginduksi apoptosis (kematian sel terprogram) pada sel tumor yang meliputi hepatokarsinoma manusia (HepG-2), sel kanker gester manusia (SGC-7901) dan sel kanker usus besar manusia (LS-174) (Hameed *et al.*, 2017).

b. Solamargin

Solamargin memiliki aktivitas sitotoksik pada beberapa sel kanker seperti kolon (HT-29, HCT-15), prostat (LNCap, PC-3), payudara (T47D, MDA-MDB-231) dan sel-sel hepatoma manusia (PLC / PRF) (Wei, Wang and Du, 2011).

Sitotoksitas merupakan pembunuhan langsung atau penghambatan 50% proliferasi sel. Selain itu, solamargin diketahui dapat menginduksi apoptosis melalui pengaturan ekspresi gen dan protein atau melalui aktivasi langsung jalur apoptosis sel kanker (Kalinia and Karimi-sani, 2017).

c. Solasonin

Solasonin menunjukkan sitotoksitas pada sel leukemia K562 manusia, antiproliferatif terhadap sel karsinoma Erlich, sel kanker usus manusia (HT29) dan terhadap hipokarsinoma manusia (HepG-2) (Hameed *et al.*, 2017).

II.1.2. Metode Ekstraksi dan Fraksinasi Buah Ranti Hitam Ekstraksi

Ekstraksi merupakan metode atau teknik penarikan senyawa-senyawa kimia dari tumbuhan, hewan, dan lain-lain menggunakan pelarut tertentu (Harborne, 1987). Metode ekstraksi antara lain yaitu cara dingin seperti maserasi dan perkolasi. Metode ekstraksi cara panas antara lain yaitu refluks, sokhletasi, digesti, infus dan dekok.

Metode ekstraksi maserasi adalah proses pengestrakan menggunakan pelarut dengan beberapa kali pengadukan pada temperatur ruangan. Metode ini bertujuan untuk menarik zat-zat berkhasiat yang tahan pemanasan ataupun tidak tahan pemanasan. Maserasi termasuk ekstraksi dengan metode pencapaian keseimbangan (Depkes, RI 2000).

Prinsip maserasi adalah perendaman sampel, pelarut akan masuk kedalam rongga sel yang mengandung zat aktif dengan cara menembus dinding sel. Zat aktif yang terkandung di dalam sel akan terekstrak keluar karena adanya perbedaan konsentrasi zat

aktif di dalam dan di luar sel. Proses akan berlangsung sampai terjadi kesetimbangan konsentrasi antara larutan di dalam dan di luar sel (Chasani, Fitriaji and Purwati, 2013). Maserasi biasanya diikuti dengan proses remaserasi.

Remaserasi merupakan metode ekstraksi dengan pengulangan penambahan pelarut setelah dilakukan penyaringan maserat pertama dan seterusnya. Pelarut kedua ditambahkan sebanyak pelarut pertama (Depkes, 2000).

Fraksinasi

Fraksinasi dilakukan bertujuan untuk memisahkan senyawa-senyawa berdasarkan tingkat kepolarannya. Prinsip dari fraksinasi adalah senyawa polar diekstraksi dengan pelarut polar sedangkan senyawa non-polar diekstraksi dengan pelarut non polar (Harbone, 1987; Uthia, Arifin and Efrianti, 2017). Salah satu metode fraksinasi adalah ekstraksi cair-cair.

Ekstraksi cair-cair (ECC) berdasarkan pada prinsip dasar yaitu melibatkan kontak suatu larutan dengan pelarut (*solvent*) lain yang tidak saling melarutkan (*immisible*) dengan pelarut asal yang memiliki densitas berbeda sehingga membentuk dua fase beberapa saat setelah penambahan solvent yang menyebabkan perindahan massa dari pelarut asal ke pelarut pengeksrak (*solvent*). Proses ekstraksi cair-cair merupakan proses perpindahan massa yang berlangsung secara defusional.

Ekstraksi cair-cair memiliki beberapa keuntungan yaitu dapat dilakukan pada suhu ruangan, dapat memisahkan senyawa yang memiliki sensitivitas terhadap suhu, dan memerlukan energi yang relatif kecil (Mirwan, 2013).

II.2 Kanker

Kanker adalah kumpulan sel abnormal yang ditandai dengan pertumbuhan yang tidak terkontrol atau secara terus-menerus menginvasi jaringan lokal dan menyebar ke jaringan tubuh lain (metastasis). Kanker yang paling umum terjadi ada empat yaitu kanker prostat, kanker payudara, kanker paru-paru dan kanker colorectal. Penyebab terjadi kanker belum diketahui dengan jelas sampai saat ini. Diduga kanker terjadi karena adanya kelainan pada sel yang pada keadaan normal seharusnya merupakan kontrol pertumbuhan dan proliferasi (DiPiro, 2014).

Biasanya sel manusia tumbuh dan membelah untuk membentuk sel-sel baru ketika tubuh memerlukannya. Ketika sel-sel menjadi tua atau rusak sel-sel akan mati dan digantikan oleh sel-sel baru. Jika kanker berkembang maka proses yang seharusnya menjadi terganggu, ketika sel-sel tua dan rusak yang seharusnya mati bertahan sedangkan sel-sel baru terbentuk ketika mereka tidak diperlukan. Sehingga terjadi pembelahan tak terhenti dan membentuk pertumbuhan yang disebut tumor (National Cancer Institute, 2015).

II.2.1 Mekanisme Terjadinya Kanker

Sel kanker berbeda dengan sel normal dalam berbagai cara yang memungkinkan tumbuh diluar kendali dan menjadi invasive. Perbedaan penting adalah sel kanker kurang terspesialisasi dibandingkan sel normal, sel kanker mampu mengabaikan sinyal normal yang memberitahu sel untuk berhenti membelah atau memulai proses kematian sel terprogram (apoptosis) yang digunakan oleh tubuh untuk menyingkirkan sel yang tidak diperlukan (National Cancer Institute, 2015).

Sel kanker dapat mempengaruhi sel-sel normal, molekul dan pembuluh darah yang mengelilingi dan memberi makan tumor yang dikenal sebagai lingkungan mikro (microenvironment). Sebagai contoh sel-sel kanker dapat menginduksi sel-sel normal didekatnya untuk membentuk pembuluh darah yang memasok tumor dengan oksigen dan nutrisi yang diperlukan untuk mereka tumbuh. (National Cancer Institute, 2015).

Beberapa sel-sel kanker tidak terdeteksi oleh sistem kekebalan tubuh yang biasanya menghilangkan sel-sel rusak atau abnormal. Sel-sel kanker dapat menghindari sistem kekebalan tubuh, jaringan, organ dan sel-sel khusus yang melindungi tubuh dari infeksi dan kondisi lainnya. Selain itu tumor juga dapat menggunakan sistem kekebalan tubuh untuk tetap hidup dan tumbuh. Misalnya, dengan bantuan sel-sel kekebalan tubuh tertentu yang biasanya mencegah respon imun (National Cancer Institute, 2015).

Mekanisme terjadinya kanker tidak sepenuhnya dipahami. Bukti saat ini mendukung konsep karsinogenik sebagai proses bertahap yang diatur secara genetik. Langkah pertama dalam proses ini adalah inisiasi, yang memerlukan paparan sel normal terhadap zat karsinogenik yang menghasilkan kerusakan genetik, jika tidak diperbaiki menghasilkan mutasi seluler irreversible atau tidak dapat diubah dan berpotensi untuk berkembang menjadi populasi sel-sel neoplastik klonal (DiPiro, 2014). Tahap kedua yaitu promosi, karsinogen atau faktor lain mengubah lingkungan menjadi mendukung pertumbuhan populasi sel yang bermutasi diatas sel normal tahap ini bersifat reversible. Sehingga fase promosi ini dapat menjadi target strategi kemoprevensi (DiPiro, 2014).

Ada 2 kelompok gen yang berperan penting dalam karsinogenesis yaitu Onkogen (Oncogenes) dan Gen supresor tumor (tumor suppressor genes). Onkogen berkembang dari gen normal yaitu protoonkogen dan memiliki peran penting dalam semua tahap karsinogenesis. Proto-onkogenesis mengalami perubahan genetik melalui mutasi, penyusunan kembali kromosom atau amplifikasi gen mengaktifkan onkogen. Perubahan dapat disebabkan oleh karsinogen seperti radiasi, senyawa kimia atau virus (DiPiro, 2014).

Onkogen menghasilkan produk gen abnormal dalam jumlah yang banyak setelah aktivasi. Hasilnya berupa disregulasi pertumbuhan sel normal dan proliferasi, yang akan meningkatkan probabilitas transformasi neoplastik. Ekspresi produk gen berlebih sebagaimana

onkogen menghasilkan proliferasi seluler berlebih, metastasis dan kelangsungan hidup sel (*cell survival*) pada beberapa jenis kanker. Sedangkan gen supresor tumor meregulasi dan menghambat pertumbuhan sel yang tidak normal dan proliferasi. Mutasi atau hilangnya gen disebabkan dari hilangnya kontrol pada pertumbuhan sel normal (DiPiro, 2014).

Reseptor faktor pertumbuhan epidermal manusia (HER) merupakan salah satu contoh onkogen. Ketika aktivasi kelompok reseptor tirosin kinase yang terdiri dari reseptor faktor pertumbuhan epidermal (EGFR), HER2, HER3, dan HER4 memediasi proliferasi sel dan diferensiasi sel melalui aktivasi intraseluler reseptor tirosin kinase dan jalur *downstream* sinyal. Produk gen sebagai sebuah onkogen diekspresikan dan diamplifikasi sehingga menghasilkan proliferasi seluler berlebih, metastasis, dan kelangsungan hidup sel pada beberapa kanker (DiPiro, 2014).

II.2.2 Kanker Payudara

Kanker payudara merupakan keganasan yang berasal dari jaringan payudara. Penyakit terbatas pada lesi payudara lokal disebut sebagai awal, primer, lokal atau dapat disembuhkan. Penyakit dideteksi secara klinis atau radiologis dilokasi yang jauh dari payudara disebut sebagai kanker payudara lanjutan atau metastatis yang biasanya tidak dapat disembuhkan (DiPiro, 2014).

Faktor resiko kanker payudara yang utama adalah jenis kelamin dan usia lanjut. Faktor resiko tambahan termasuk faktor endokrin (misalnya menstruasi dini, nulliparity, usia lanjut pada kelahiran pertama, dan terapi pengganti hormon), faktor genetik (misalnya, riwayat pribadi dan keluarga, mutasi gen penekan tumor [BRCA1 dan BRCA2]) dan faktor lingkungan serta gaya hidup (misalnya paparan radiasi) (DiPiro, 2015).

Sel kanker payudara sering menyebar tanpa terdeteksi oleh kontak, saluran getah bening dan melalui darah di awal perjalanan penyakit yang menyebabkan penyakit bermetastasis setelah terapi local. Situs metastatik yang paling umum adalah kelenjar getah bening, kulit, tulang, hati, paru-paru dan otak. (DiPiro, 2015).

II.3 Kombucha



Gambar II.2. Kombucha

Kombucha merupakan hasil simbiotik bakteri asam asetat (AAB; *komagataeibacter*, *gluconobacter* dan spesies *Acetobacter*), bakteri asam laktat (LAB, *Lactobacilus*, *Lactococcus*) dan ragi (*Schizosaccharomyces pombe*, *Saccharomyces cerevisiae*,

Zygosaccharomyces bailii, *Torulasora delbrueckii*, *Brettanomyces bruxellensis*) dalam medium teh manis. (Villarreal-Soto *et al.*, 2018).

Kombucha terdiri dari 2 fase yaitu fase *floating biofilm* dan *sour liquid*. Asam asetat, asam glukonik, dan etanol merupakan komponen utama dalam fase *sour liquid* tetapi juga terdapat pada fase *floating biofilm* karena kapasitas penyerapan airnya yang besar (Villarreal-Soto *et al.*, 2018). Pada kondisi aerobik konsorsium simbiotik kombucha mampu mengubah gula dan teh dalam jangka waktu 7 sampai 10 hari dalam minuman ringan berkarbonasi, sedikit asam, dan menyegarkan tersusun dari beberapa asam amino, vitamin dan beberapa enzim hidrolitik (Villarreal-Soto *et al.*, 2018).

Fermentasi kombucha biasanya berkisar 7 sampai 60 hari, aktivitas biologis dapat meningkat selama proses ini, namun hasil terbaik telah diperoleh yaitu rata-rata dalam 15 hari. Fermentasi berkepanjangan tidak dianjurkan karena akumulasi asam organik yang bisa mencapai tingkat yang merusak untuk konsumsi langsung meskipun sebagian kegiatan antioksidan meningkat selama waktu inkubasi. (Villarreal-Soto *et al.*, 2018). Selain waktu fermentasi kombucha dipengaruhi oleh suhu, umumnya suhu fermentasi kombucha berkisar antara 22°C – 30°C (Villarreal-Soto *et al.*, 2018).

Kombucha teh diketahui dapat membantu pasien kanker untuk menyeimbangkan kembali pH darah yang biasanya meningkat

melebihi dari 7,56 dikarenakan efek dari penyakit. Kandungan asam laktat pada kombucha dapat membantu kekurangan asam laktat pada pasien kanker yang kekurangan asam laktat pada jaringan penghubungnya.. Kombucha juga mengandung vitamin C yang diketahui mempunyai kemampuan mengurangi kejadian kanker perut. Komponen lain dalam kombucha adalah asam glukonat, asam glukuronat, dan polifenol. (Watawana *et al.*, 2015).

Kombucha mengandung *D-saccharic acid-1,4-lactone* (DSL) yang mampu menghambat aktivitas glukuronidase yang diduga merupakan enzim yang secara tidak langsung berhubungan dengan kanker. Glukuronidase dapat menghidrolisis glukuronid dan memproduksi aglikon penyebab kanker. Adanya kandungan polifenol dan metabolit sekunder dalam kombucha diketahui juga memiliki aktivitas antikanker. Polifenol dari hasil fermentasi kombucha memiliki kemampuan untuk menghambat mutasi gen, inhibisi proliferasi sel kanker dan menginduksi kemampuan sel untuk melakukan apoptosis serta menghentikan metastasis (Watawana *et al.*, 2015).

II.4 Uji MTT (3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5 diphenyl-tetrazolium bromide)

Uji MTT adalah salah satu tes yang paling sering digunakan untuk menilai aktivitas potensial senyawa antikanker dan merupakan tes yang paling sering digunakan untuk menguji interaksi senyawa. Uji MTT didasarkan pada reduksi garam tetrazolium MTT menjadi

formazan yang terjadi di mitokondria sel-sel karena aktivitas dihidrogenase mitokondria (khususnya dehidrogenase suksinat) (Lidia, Wiktorska and Suchocki, 2016).

Uji MTT secara signifikan dipengaruhi oleh senyawa yang mengubah metabolisme sel dengan meningkatkan tingkat NADPH atau aktivitas LDH (*lactate dehydroginase*). Rottlein yang memisahkan rantai pernafasan mitokondria dapat meningkatkan produksi kristal formazan, menyebabkan hasil negatif palsu dalam tes viabilitas sel (Lidia, Wiktorska and Suchocki, 2016).

Selanjutnya, garam tetrazolium MTT dapat ditemui tidak hanya pada mitokondria tetapi juga dalam sitoplasma, pada permukaan sel, endosom atau membran lisosom bahkan di lingkungan ekstraseluler. Proses reduksi dipengaruhi oleh beberapa faktor yaitu: fase pertumbuhan saat ini, fase siklus sel, dan kondisi reaksi seperti pH dan konsentrasi D-glukosa (Lidia, Wiktorska and Suchocki, 2016).

Uji MTT memiliki beberapa keuntungan dibandingkan dengan metode uji yang lain karena uji MTT adalah tes kuantitatif dan lebih sensitif dengan hubungan linier antara aktivitas sel dan absorbansi, laju pertumbuhan atau kematian sel dapat diukur. Uji MTT dapat disesuaikan dengan hasil skrining yang tinggi, kemungkinan kesalahan berkurang dan nilai standar deviasi lebih rendah. Selain itu uji MTT juga dapat digunakan untuk mempelajari kematian sel yang

dimediasi oleh agen sitotoksik (ATCC, 2012). Metode MTT bisa digunakan untuk mengukur resistensi obat secara ex-vivo untuk memprediksi hasil klinis, pengujian sensitivitas obat baru, menguji kombinasi obat pada lini sel, dan skrining obat pada lini sel (Meerloo, Kaspers and Cloos, 2011).