

Review Artikel: Sitotoksisitas Ekstrak Etanol Tumbuhan Mengkudu (*Morinda Citrifolia* L) Terhadap Sel Kanker

Haryoto¹ , Gita Firdaus²

^{1,2} Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Surakarta,
Jl.A.Yani Tromol Pos 1, Pabelan, Kartasura, Surakarta, 57102

 har254@ums.ac.id

Abstract

*Cancer is a disease that can attack any part of the body when the abnormal cells begin to grow uncontrollably beyond the limit, then attack the connected parts of the body and / or spread to other organs. The noni plant (*Morinda citrifolia* L) is a herbal plant that can be used as a treatment for various diseases, one of which is cancer. The noni (*Morinda citrifolia* L) plant contains phytochemicals ranging from fruit, seeds, leaves and roots. This review article aims to examine the cytotoxicity effects of noni (*Morinda citrifolia* L) plants on cancer cells. The library sources in this article review use the Google Scholar and PubMed databases. The inclusion criteria used were articles containing the cytotoxic test of noni (*Morinda citrifolia* L) with the last 10 years of publication (2011-2020), original research, there were results of anticancer activity in the form of IC₅₀ and research using noni plant extracts (*Morinda citrifolia* L). The exclusion criteria used were articles that did not contain a full text, used plants with different genus, did not have an IC₅₀ value and were not original research. From the journals that have been analyzed, it can be said that the extract of the noni (*Morinda citrifolia* L) plant can be developed for cancer treatment. Noni plant has cytotoxic activity because it contains active compounds in the form of damnacanthal, nordamnacanthal, morindone, flavonoids and alkaloids. Based on the results of the cytotoxic test of *Morinda citrifolia* extract, the plant parts that have the strongest cytotoxic effect are fruit> roots> root bark> leaves> shoots.*

Keywords: *Morinda citrifolia*, cytotoxic, IC₅₀, cancer cells

Abstrak

Kanker merupakan penyakit yang dapat menyerang bagian tubuh mana pun pada saat sel abnormal mulai tumbuh tak terkendali melampaui batas, kemudian menyerang bagian tubuh yang berdekatan dan / atau menyebar ke organ lain. Tumbuhan mengkudu (*Morinda citrifolia* L) merupakan salah satu tanaman herbal yang dapat dimanfaatkan sebagai pengobatan berbagai penyakit salah satunya kanker. Tumbuhan mengkudu (*Morinda citrifolia* L) memiliki kandungan fitokimia mulai dari buah, biji, daun dan akar. Review artikel ini bertujuan untuk mengetahui efek sitotoksisitas tumbuhan mengkudu (*Morinda citrifolia* L) terhadap sel kanker. Sumber pustaka dalam penulisan review artikel ini menggunakan database google scholar dan PubMed. Kriteria inklusi yang digunakan yaitu artikel yang berisi tentang uji sitotoksik dari tumbuhan mengkudu (*Morinda citrifolia* L) dengan tahun terbit 10 tahun terakhir (2011-2020), original research, terdapat hasil aktivitas sitotoksik berupa IC₅₀ dan penelitian menggunakan ekstrak tumbuhan mengkudu (*Morinda citrifolia* L). Kriteria eksklusi yang digunakan yaitu artikel yang tidak full text, menggunakan tanaman dengan genus yang berbeda, tidak terdapat nilai IC₅₀ dan bukan merupakan original research. Dari jurnal yang telah dianalisis dapat disimpulkan bahwa ekstrak tumbuhan mengkudu (*Morinda citrifolia* L) dapat dikembangkan sebagai pengobatan kanker. Tumbuhan mengkudu memiliki aktivitas sitotoksik karena memiliki kandungan senyawa aktif berupa damnacanthal, nordamnacanthal, morindone, flavonoid dan alkaloid. Berdasarkan hasil

uji sitotoksik ekstrak *Morinda citrifolia* bagian tumbuhan yang memiliki efek sitotoksik dari yang paling kuat adalah buah > akar > kulit akar > daun > tunas.

Kata kunci: *Morinda citrifolia*, sitotoksik, IC₅₀, sel kanker

1. Pendahuluan

Kanker merupakan penyakit yang dapat menyerang bagian tubuh mana pun pada saat sel abnormal mulai tumbuh tak terkendali melampaui batas, kemudian menyerang bagian tubuh yang berdekatan dan / atau menyebar ke organ lain. Kanker juga biasa disebut tumor ganas atau neoplasma. Proses metastasis merupakan penyebab utama kematian akibat kanker. Kanker adalah penyebab utama kedua kematian secara global, pada tahun 2018 diperkirakan sekitar 9,6 juta kematian, atau satu dari enam kematian (WHO, 2020). Pengobatan untuk penyakit kanker pada saat ini meliputi operasi bedah, radioterapi, kemoterapi, dan pengobatan hormonal (Badri, 2006). Pembedahan dan radioterapi merupakan pengobatan yang efektif untuk kanker yang belum mengalami metastasis. Penggunaan obat kanker (kemoterapi dan hormon) adalah pilihan yang digunakan untuk mengobati kanker yang telah mengalami metastasis, karena mampu mencapai setiap organ dalam tubuh melalui aliran darah. Akan tetapi, pengobatan kanker dengan kemoterapi masih memiliki kelemahan dan keterbatasan karena selain membunuh sel kanker juga mempengaruhi sel-sel normal. (Wijaya and Muchtaridi, 2017).

Selain itu, pengobatan dengan kemoterapi mengalami perkembangan resistensi yang cepat sehingga meningkatkan penelitian-penelitian baru yang aktif melawan kanker, dengan lebih sedikit efek samping dengan efisiensi terapeutik yang lebih besar (Demain and Vaishnav, 2011). Herbal atau bahan alam memiliki peran vital dalam pencegahan dan pengobatan kanker (Agarwal et al., 2012). Produk bahan alam relatif aman dan berkhasiat khemopreventif. Khemopreventif merupakan suatu agen yang dapat menghambat perkembangan pada sel kanker dan menekan pertumbuhan sel abnormal menjadi kanker. Agen khemopreventif dapat mengurangi risiko terjadinya kanker dengan cara menghambat inisiasi pada proses karsinogenesis. Salah satu cara yang digunakan untuk menemukan senyawa yang bersifat khemopreventif adalah melalui eksplorasi bahan alam terutama tumbuhan (Wijaya and Muchtaridi, 2017).

Tumbuhan mengkudu yang memiliki nama latin *Morinda citrifolia* L merupakan tumbuhan yang sering digunakan sebagai bahan untuk pengobatan tradisional karena memiliki segudang manfaat. Genus *Morinda citrifolia* tersebar di seluruh dunia terutama di negara-negara tropis dengan kemampuan beradaptasi yang lebih luas terhadap lingkungan yang keras di luar ekosistem hutan (Periyasamy Selvam, 2017). Tumbuhan ini berbentuk pohon dengan tinggi 4-8 cm. Memiliki batang berkayu, bulat, kulit kasar, percabangan monopoidal. Daun tunggal, bulat telur, ujung dan pangkal runcing, panjang 10-40 cm. Bunga majemuk, bentuk bongkol, bertangkai, benang sari 5. Buah bongkol, permukaan tidak teratur, berdaging, panjang 5-10 cm, hijau kekuningan (Syamsuhidayat and Hutapea, 1991). Tumbuhan mengkudu (*Morinda citrifolia* L) memiliki kandungan fitokimia mulai dari buah, biji, daun dan akar (Abou Assi et al., 2017). Hampir semua bagian yang diperoleh dari tumbuhan *Morinda citrifolia* L (noni), termasuk akar, batang, kulit kayu, buah-buahan dan daun telah bermanfaat sebagai tindakan penyembuhan atau pencegahan dalam menangani berbagai penyakit akut dan kronis selama 2000 tahun terakhir (Lohani et al., 2019). Ekstrak tumbuhan *Morinda citrifolia* L dilaporkan memiliki beberapa manfaat terapeutik (Sharma et al., 2015). Berdasarkan penelitian sebelumnya, *Morinda citrifolia* L telah terbukti memiliki efek terapeutik potensial pada beberapa

penyakit termasuk diabetes, artritis, infeksi, pilek dan kanker. Selain itu, *Morinda citrifolia* juga memiliki aktivitas pembersihan radikal yang signifikan dan sifat antioksidan lainnya (Ahmad et al., 2016). Fokus studi literatur ini adalah hasil-hasil uji sitotoksik pada ekstrak bagian-bagian tumbuhan mengkudu (*Morinda citrifolia* L) terhadap sel kanker, dan menilai bukti studi klinis yang telah dipublikasikan hingga saat ini untuk mengetahui bahwa ekstrak tumbuhan mengkudu (*Morinda citrifolia* L) bisa dikembangkan sebagai pengobatan kanker.

2. Metode

Metode yang digunakan pada penelitian ini adalah mencari artikel nasional maupun internasional dengan penelusuran artikel menggunakan database PubMed dan Google Scholar. Kata kunci yang digunakan pada saat penelusuran artikel adalah “Cytotoxicity *Morinda citrifolia* OR anticancer *Morinda citrifolia* AND IC50”. Jenis artikel yang dianalisis meliputi semua jenis penelitian mengenai ekstrak tumbuhan mengkudu (*Morinda citrifolia* L) sebagai antikanker. Dalam penelitian ini kriteria inklusi yang digunakan yaitu artikel yang berisi tentang uji sitotoksik dari tumbuhan mengkudu (*Morinda citrifolia* L) dengan tahun terbit 10 tahun terakhir (2011-2020), original research, terdapat hasil aktivitas sitotoksik berupa IC50 dan penelitian menggunakan ekstrak tumbuhan mengkudu (*Morinda citrifolia* L). Kriteria eksklusi yang digunakan yaitu artikel yang tidak full text, menggunakan tanaman dengan genus yang berbeda, tidak terdapat nilai IC50 dan bukan merupakan original research.

Berdasarkan hasil penelusuran didapatkan artikel dari Google Scholar sebanyak 938 artikel dan PubMed sebanyak 28 artikel yang kemudian diseleksi menurut kriteria inklusi. Jurnal yang tidak memenuhi kriteria inklusi pada Google Scholar sebanyak 104 jurnal dan pada PubMed sebanyak 7 jurnal dengan tahun publikasi sebelum tahun 2011. Selanjutnya untuk jurnal yang lolos dengan tahun terbit (2011-2020) dilakukan seleksi kembali dengan cara membaca judul dan abstrak dan didapatkan hasil pada google scholar sebanyak 9 jurnal dan PubMed 5 jurnal, jurnal-jurnal yang lolos tersebut berupa jurnal full text, original research, terdapat nilai IC50 dan menggunakan ekstrak tumbuhan mengkudu (*Morinda citrifolia* L). Kemudian dilakukan cek duplikasi pada software mendeley untuk mengetahui apakah jurnal yang didapat dari Google Scholar dan PubMed ada yang sama atau tidak. Dan dihasilkan 5 jurnal duplikasi, sehingga total jurnal yang didapatkan pada penelitian ini adalah 9 jurnal untuk selanjutnya dilakukan review

3. Hasil dan Pembahasan

Dari hasil pencarian artikel didapatkan 9 artikel yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi, data-data yang didapatkan terdapat dalam Tabel 1.

Berdasarkan hasil yang telah dikumpulkan, didapatkan hasil penelitian-penelitian mengenai aktivitas sitotoksik pada bagian-bagian tumbuhan mengkudu (*Morinda citrifolia* L) terhadap berbagai macam sel kanker. Uji sitotoksitas merupakan salah satu uji evaluasi biologis dan tes skrining yang menggunakan jaringan sel secara in vitro untuk mengamati pertumbuhan sel, reproduksi dan efek morfologi oleh perangkat medis (LI et al., 2015). Hasil uji sitotoksitas dinyatakan dalam IC50. IC50 adalah nilai yang menunjukkan penurunan viabilitas sel sebesar 50% pada perlakuan dengan dosis tertinggi (Sebaugh, 2011). Semakin kecil nilai IC50 semakin tinggi aktivitas sitotoksiknya. Menurut (Weerapreeyakul et al., 2012), klasifikasi tingkat sitotoksitas berdasarkan IC50 dibagi menjadi tiga kategori yaitu sangat kuat (IC50 < 10 µg/mL), kuat

(IC₅₀ 10 - 100 µg/mL) dan kategori sedang (IC₅₀ 100 - 500 µg/mL). Pada jurnal-jurnal yang didapat metode yang digunakan oleh peneliti adalah MTT assay. Menurut (Putri, 2013) metode MTT assay memiliki prinsip pengukuran yang didasarkan pada pembentukan garam formazan berwarna ungu yang tidak larut dalam air dengan menghasilkan larutan akhir berwarna kuning, dimana pengukuran ini dilakukan menggunakan prinsip secara kolorimetri. Reagen MTT ini hanya akan bereaksi atau mengikat sel yang masih hidup. Sel yang bereaksi dengan reagen MTT kemudian akan dipecah oleh sistem reduktase suksinat tetrazolium membentuk formazan melalui reaksi reduksi.

Tabel 1. Sitotoksitas ekstrak tumbuhan mengkudu (Morinda citrifolia) terhadap sel kanker

Bagian Tanaman	Sel Kanker	IC ₅₀ (µg/mL)	Penulis
Akar	H1299 dan HCT116	4,9 dan 5,9	(Lv <i>et al.</i> , 2011)
Akar	MCF-7	8,2	(Aziz <i>et al.</i> , 2014)
Akar	OSCC H103 OSCC H400 OSCC H413 OSCC H357 OSCC H376 OSCC H314	3 dan 8 1,9 dan 6,8 2,9 dan 12,2 2 dan 13 2,6 dan 10 >30 dan >30	(Shaghayegh <i>et al.</i> , 2016)
Kulit akar	SNU-1, LS-174T dan K562	2,72; 2,93 dan 16,24	(Lian Ee, 2018)
Buah	MCF-7	1,02	(Srinivasahan and Durairaj, 2015)
Buah	MCF-7 dan MDA-MB-231	25 dan 35	(Sharma <i>et al.</i> , 2015)
Buah	BF16-F10	1,167	(I <i>et al.</i> , 2014)
Tunas	MDA-MB-231, HepG2 dan HT-29	49,72; 307,5 dan 65,43	(Meli <i>et al.</i> , 2019)
Daun	A549	23,47	(Lim <i>et al.</i> , 2016)

Berdasarkan jurnal yang didapatkan pelarut yang digunakan dalam proses ekstraksi adalah etil asetat, air, kloroform, etanol, dan metanol. Menurut (Delazar *et al.*, 2012) pelarut etanol dan metanol merupakan pelarut yang sering digunakan pada proses ekstraksi tumbuhan dan tanaman herbal. Dalam proses ekstraksi diperlukan pemilihan pelarut yang tepat. Pemilihan pelarut didasarkan pada tingkat kelarutan komponen terhadap komponen yang lainnya. Menurut (Mukhtarini, 2011) pelarut polar dapat digunakan air, etanol, dan metanol. Sedangkan etil asetat merupakan pelarut yang bersifat semipolar, kemudian untuk pelarut non polar dapat digunakan n-heksan, petroleum eter, dan kloroform.

Pada penelitian yang dilakukan oleh (Lv *et al.*, 2011) bagian akar dari tumbuhan mengkudu memiliki aktivitas sitotoksik pada sel kanker, pada penelitiannya ekstrak etanol akar tumbuhan mengkudu (*Morinda citrifolia*) yang diuji sitotoksik menggunakan metode MTT *assay* menunjukkan penghambatan yang efektif terhadap sel kanker paru-paru H1299 dan sel adenokarsinoma kolon HCT116 dengan nilai IC₅₀ masing-masing sebesar 4,9 µg/ mL dan 5,9 µg/mL, dan dalam penelitiannya ditemukan bahwa akar tumbuhan mengkudu (*Morinda citrifolia*) mengandung senyawa antrakuinon yang merupakan penghambat yang poten pada sel kanker.

Penelitian uji sitotoksik pada bagian akar tumbuhan mengkudu (*Morinda citrifolia*) juga dilakukan oleh (Aziz *et al.*, 2014), pada penelitian tersebut damnacanthal yang merupakan senyawa

antrakuinon yang diisolasi dari ekstrak akar tumbuhan mengkudu (*Morinda citrifolia*) diuji pada sel kanker payudara MCF-7 menggunakan metode MTT *assay* menghasilkan nilai IC₅₀ sebesar 8,2 µg/mL. Dan diketahui bahwa Damnacanthal memiliki aktivitas anti kanker melalui mekanisme peningkatan apoptosis.

Selain itu pada penelitian (Shaghayegh *et al.*, 2016) mengungkapkan bahwa senyawa DAM (Damnacanthal) dan senyawa NDAM (Nordamnacanthal) yang diisolasi dari ekstrak akar tumbuhan mengkudu (*Morinda citrifolia*) menginduksi efek sitotoksik selektif terhadap sel kanker OSCC (*oral squamous cell carcinoma*). Dalam penelitian yang dilakukan Shaghayegh *et al.*, kedua senyawa tersebut diuji sitotoksik menggunakan metode MTT *assay* pada sel kanker OSCC, garis sel yang digunakan dalam penelitian tersebut adalah H103, H400, H413, H357, H376, dan H314. Hasil IC₅₀ yang didapatkan dari pengujian senyawa DAM (damnacanthal) adalah masing-masing sebesar 3; 1,9; 2,9; 2; 2,6 dan >30 µg/mL. Sedangkan nilai IC₅₀ untuk senyawa NDAM (nordamnacanthal) adalah masing-masing sebesar 8; 6,8; 12,2; 13; 10 dan >30 µg/mL. Nilai IC₅₀ terendah untuk kedua senyawa terdapat pada sel H400 OSCC dan nilai IC₅₀ dari senyawa DAM lebih rendah dibandingkan nilai IC₅₀ senyawa NDAM pada semua garis sel kanker yang diamati. Efek sitotoksik kedua senyawa tersebut dihasilkan melalui mekanisme peningkatan induksi apoptosis.

Pada bagian kulit akar tumbuhan mengkudu (*Morinda citrifolia*) juga telah diteliti memiliki aktivitas sitotoksik. Pada penelitian yang telah dilakukan oleh (Lian Ee, 2018), ekstrak metanol kulit akar tumbuhan mengkudu (*Morinda citrifolia*) dilakukan uji sitotoksik pada sel kanker lambung SNU-1, sel kanker usus besar LS-174T dan sel kanker leukemia K562 menggunakan metode MTT *assay*. Pada penelitian tersebut didapatkan senyawa morindone yang merupakan turunan antrakuinon hasil dari isolasi ekstrak kulit akar mengkudu dapat bertindak sebagai penghambat untuk sel kanker SNU-1, LS-174T dan K562. Nilai IC₅₀ yang dihasilkan terhadap sel kanker SNU-1 sebesar 2,72 µg/mL, terhadap sel kanker LS-174T sebesar 2,93 µg/mL, dan terhadap sel kanker K562 sebesar 16,24 µg/mL. Morindone menunjukkan penghambatan yang sangat kuat terhadap ketiga aktivitas sel kanker yang diteliti. Aktivitas antikanker senyawa morindone dipengaruhi oleh jenis substituen dan lokasi perlekatannya pada kerangka antrakuinon. Struktur kimia umum antrakuinon terdiri dari tiga cincin dengan dua gugus karbonil yang melekat pada cincin tengah. Gugus karbonil ini dapat berperan sebagai akseptor hidrogen yang penting untuk aktivitas sitotoksik. Secara teoritis ikatan hidrogen yang terbentuk antara senyawa dan protein yang bermutasi pada sel kanker akan meningkatkan aktivitas sitotoksik. Pada penelitian ini cis-diammineplatinum (II) klorida yang merupakan salah satu obat kemoterapi, digunakan sebagai obat standar/ kontrol untuk semua sel kanker. Nilai IC₅₀ dari cis-diammineplatinum (II) klorida adalah sebesar 9,64 µg/mL terhadap sel kanker lambung SNU-1, 1,32 µg/mL terhadap sel kanker usus besar LS-174T dan 4,08 µg/mL pada sel kanker leukemia K562. Berdasarkan hasil tersebut didapatkan bahwa nilai IC₅₀ senyawa morindone tidak jauh berbeda dengan obat kemoterapi kanker cis-diammineplatinum (II) klorida, hal ini menunjukkan bahwa senyawa morindone bisa dikembangkan untuk pengobatan kanker.

Bagian tumbuhan lainnya yang menunjukkan aktivitas sitotoksik adalah buah.

Pada penelitian yang dilakukan oleh (Srinivasahan and Durairaj, 2015), hasil penelitian menyimpulkan bahwa fraksi polisakarida yang diisolasi dari ekstrak buah *Morinda citrifolia* memiliki aktivitas antikanker terhadap sel kanker payudara MCF-7. Pada penelitian tersebut dilakukan uji sitotoksik menggunakan metode MTT *assay* dan dihasilkan nilai IC₅₀ pada fraksi polisakarida terhadap sel MCF-7 sebesar 1,02 µg/mL. Dan diketahui bahwa aktivitas sitotoksik yang dihasilkan berupa peningkatan apoptosis dengan mekanisme peningkatan ekspresi protein p53 dan caspase-3 serta penurunan Bcl-2.

Percobaan uji sitotoksik pada bagian buah tumbuhan mengkudu (*Morinda citrifolia*) juga dilakukan oleh (Sharma *et al.*, 2015), pada penelitiannya Sharma *et al.* melakukan uji sitotoksik ekstrak buah mengkudu (*Morinda citrifolia*) terhadap sel kanker payudara MCF-7 dan sel kanker payudara MDA-MB-231, uji sitotoksik tersebut menggunakan metode MTT *assay*, dan pada penelitian ini menggunakan beberapa ekstrak yaitu ekstrak etil asetat, butanol, etanol dan kloroform, hasil nilai IC₅₀ pada masing-masing ekstrak adalah sebesar 25 µg/mL; >100 µg/mL; >100 µg/mL dan >100 µg/mL pada sel kanker MCF-7. Dan pada sel kanker MDA-MB-231 didapatkan hasil sebesar 35 µg/mL; >100 µg/mL; >100 µg/mL dan >100 µg/mL. Hasil terendah yang didapatkan adalah pada ekstrak etil asetat dengan nilai IC₅₀ 25 µg/mL pada sel kanker MCF-7 dan 35 µg/mL pada sel kanker MDA-MB-231. Ekstrak etil asetat dari buah mengkudu tersebut menahan pertumbuhan sel kanker dengan peningkatan induksi apoptosis.

Selain itu pada penelitian (I *et al.*, 2014) juga melakukan uji sitotoksik pada buah mengkudu (*Morinda citrifolia*) yang dilakukan pada sel kanker melanoma B16-F10 menggunakan metode MTT *assay*. Hasil uji sitotoksik ekstrak etanol buah mengkudu (*Morinda citrifolia*) terhadap sel kanker melanoma menghasilkan nilai IC₅₀ sebesar 1,167 µg/mL dan menghambat secara signifikan kecepatan proliferasi sel kanker BF16-F10. Menurut (Sudewi and Lolo, 2016), kandungan yang terdapat pada buah mengkudu (*Morinda citrifolia*) adalah alkaloid, flavonoid, tannin, saponin dan steroid.

Bagian tumbuhan mengkudu (*Morinda citrifolia*) selanjutnya yang telah diteliti memiliki aktivitas sitotoksik adalah bagian tunas. Pada penelitian yang dilakukan oleh (Meli *et al.*, 2019), tunas mengkudu (*Morinda citrifolia*) diekstraksi menggunakan pelarut etanol kemudian diuji sitotoksik menggunakan MTT *assay* terhadap sel kanker payudara MDA-MB-231, sel kanker hati HepG2 dan kanker kolorektal HT-29. Ekstrak etanol tunas mengkudu menunjukkan nilai IC₅₀ terendah pada sel

kanker MDA-MB-231 (49,72 µg / mL), diikuti oleh sel kanker HT-29 (65,43 µg / mL) dan sel kanker HepG2 (307,5 µg / mL), hal ini menunjukkan bahwa ekstrak etanol tunas mengkudu (*Morinda citrifolia*) memiliki efek sitotoksik yang tinggi pada kanker payudara dan garis sel kanker kolorektal dan lebih sedikit sitotoksik pada sel kanker hati. Ekstrak etanol tunas mengkudu juga mengurangi proliferasi dan menginduksi apoptosis dari sel kanker yang diamati. Selain itu, hasil penelitian Meli *et al.* menunjukkan bahwa tidak ada efek sitotoksik yang diamati pada sel normal BALB / c 3T3 setelah diinkubasi dengan ekstrak tunas mengkudu selama 72 jam. Doksorubisin yang digunakan sebagai kontrol positif dalam penelitian ini merupakan salah satu obat kemoterapi yang juga memiliki efek sitotoksitas pada sel MDA-MB-231, HepG2, dan HT-29 dengan nilai IC₅₀ masing-masing 1,87; 2,29 dan 1,93 µg / mL. Meskipun memiliki nilai IC₅₀ yang rendah, doksorubisin juga menunjukkan efek sitotoksik yang tinggi pada sel normal BALB / c 3T3 dengan nilai IC₅₀ sebesar 1,96 µg / mL. Temuan ini menunjukkan bahwa ekstrak tunas

mengkudu (*Morinda citrifolia*) merupakan agen anti kanker selektif karena hanya menyebabkan kematian sel pada garis sel kanker tanpa mempengaruhi sel normal, dan relatif lebih aman dari doksorubisin.

Bagian tumbuhan dari mengkudu (*Morinda citrifolia*) selanjutnya yang telah diteliti memiliki aktivitas sitotoksik adalah bagian daun. Pada penelitian yang dilakukan oleh (Lim *et al.*, 2016) ekstrak daun mengkudu (*Morinda citrifolia*) diuji sitotoksik dengan menggunakan metode *MTT assay* pada sel kanker paru A549. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak daun mengkudu menunjukkan efek antiproliferatif dan menginduksi apoptosis pada sel kanker paru A549 tanpa mempengaruhi sel paru normal MRC5. Ekstrak kasar etanol daun mengkudu (*Morinda citrifolia*) 50% bersifat sitotoksik terhadap sel A549 dengan nilai IC₅₀ sebesar 23,47 µg / mL. Ekstrak daun mengkudu (*Morinda citrifolia*) secara selektif bersifat sitotoksik terhadap sel kanker paru A549 tetapi tidak bersifat sitotoksik pada sel paru normal MRC5. Kontrol positif yang digunakan pada penelitian ini adalah erlotinib yang merupakan salah satu obat kanker paru dengan nilai IC₅₀ sebesar 2,83 µg / mL. Pada penelitian ini menunjukkan bahwa ekstrak daun mengkudu (*Morinda citrifolia*) bisa dikembangkan sebagai agen anti kanker yang selektif karena hanya menyebabkan kematian sel pada garis sel kanker tanpa mempengaruhi sel normal. Menurut (Priamsari and Yuniawati, 2019), kandungan yang terdapat pada daun mengkudu (*Morinda citrifolia*) adalah alkaloid, flavonoid, saponin dan tannin.

Berdasarkan penelitian – penelitian tersebut, efek sitotoksisitas dari tumbuhan mengkudu (*Morinda cirifolia*) kemungkinan dikarenakan adanya senyawa aktif yang terkandung didalamnya. Menurut (Abou Assi *et al.*, 2017) kandungan pada tumbuhan mengkudu (*Morinda citrifolia*) yang berpotensi sebagai antikanker adalah antrakuinon, flavonoid dan alkaloid. Menurut (Tian *et al.*, 2020), mekanisme antikanker dari senyawa antrakuinon adalah (i) antrakuinon menargetkan DNA, beberapa senyawa antrakuinon dapat digunakan untuk pengobatan kanker dengan menargetkan DNA dengan cara mengatasi kerusakan DNA yang disebabkan oleh sel kanker. Antrakuinon menunjukkan afinitas yang kuat untuk DNA, meningkatkan aktivitas antitumor dan membatasi pembentukan ROS. (ii) antrakuinon menginduksi apoptosis, agen antikanker antrakuinon menginduksi penurunan regulasi MDM2, AKT dan protein p53, caspase-3, caspase-9, sehingga memicu apoptosis sel kanker. (iii) antrakuinon menargetkan metabolisme sel abnormal, baik ATP sitrat lyase dan fosfogliserasat mutase I adalah target senyawa berbasis antrakuinon untuk mengganggu metabolisme sel. (iv) Antrakuinon menargetkan resistensi. Gugus aldehida dalam antrakuinon sangat meningkatkan aktivitas antiproliferatif dalam jalur sel kanker yang resisten terhadap beberapa obat. (v) antrakuinon sebagai penghambat metastasis, agen antikanker antrakuinon menunjukkan efek tinggi dan selektif pada pengobatan sel kanker, target potensialnya adalah transisi epitelial-mesenkim.

Kandungan lain yang dipercaya merupakan senyawa aktif yang berperan sebagai antikanker adalah flavonoid. Menurut (Chahar *et al.*, 2011), sifat antikanker yang signifikan pada flavonoid kemungkinan karena apoptosis. Apoptosis merupakan bentuk aktif kematian sel yang memainkan peran penting dalam perkembangan dan pertahanan hidup dengan menghilangkan sel yang rusak atau tidak diinginkan. Flavonoid telah terbukti menyebabkan apoptosis di beberapa baris sel kanker dan menyelamatkan sel normal. Beberapa mekanisme yang mungkin terlibat adalah penghambatan aktivitas DNA topoisomerase I / II, penurunan ROS, regulasi ekspresi protein heat shock dan menurunkan transkripsi nuclear faktor kappa B (NF-κB). Selain itu menurut (Patil and

Masand, 2018), flavonoid telah menunjukkan efek kemopreventif antikanker dengan mengubah metabolisme. Flavonoid berinteraksi dengan enzim metabolisme dari fase I dan II. Untuk fase I, sitokrom P450 (CYP1A1 dan CYP1A2) menjadi target. Prokarsinogen yang diaktifkan secara metabolik diubah menjadi reaktif dan dapat berinteraksi dengan nukleofil dan dengan demikian memicu karsinogenesis. Pada fase II, enzim pemetabolisme adalah glutathione-S-transferase, quinone reductase, dan UDP- glukuronil transferase, dan enzim – enzim tersebut terlibat dalam detoksifikasi karsinogen untuk proses eliminasi. Selain itu, flavonoid memiliki efek sebagai penghambat proliferasi tumor/kanker dengan menginhibisi aktivitas protein kinase, sehingga menghambat jalur transduksi sinyal dari membran ke sel inti.

Selanjutnya untuk kandungan alkaloid, menurut (Habli *et al.*, 2017) keefektifan alkaloid yang diturunkan dari tumbuhan dapat menekan onkogenesis. Alkaloid mampu memodulasi jalur pensinyalan yang terlibat dalam proliferasi, siklus sel, dan metastasis, menjadikannya komponen utama dari beberapa agen antikanker klinis. Mekanisme molekuler yang dilakukan oleh alkaloid efektif dalam melawan sel kanker. Sebagian besar alkaloid berfungsi sebagai terapi terutama dengan cara memicu kerusakan DNA, menginduksi apoptosis, dan bertindak sebagai agen anti-proliferatif.

4. Kesimpulan

Dari hasil analisis dapat disimpulkan bahwa ekstrak tumbuhan mengkudu (*Morinda citrifolia*) dapat dikembangkan sebagai pengobatan kanker. Ekstrak dari tumbuhan mengkudu (*Morinda citrifolia*) memiliki aktivitas sitotoksik dikarenakan senyawa aktif yang terkandung didalamnya berupa damnacanthal, nordamnacanthal, morindone, flavonoid dan alkaloid. Berdasarkan hasil uji sitotoksik ekstrak *Morinda citrifolia* bagian tumbuhan yang memiliki efek sitotoksik dari yang paling kuat adalah buah > akar > kulit akar > daun > tunas.

Referensi

- [1] Abou Assi R., Darwis Y., Abdulbaqi I.M., Khan A.A., Vuanghao L. and Laghari M.H., 2017, *Morinda citrifolia* (Noni): A comprehensive review on its industrial uses, pharmacological activities, and clinical trials, *Arabian Journal of Chemistry*, 10 (5), 691–707. Terdapat di: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arabjc.2015.06.018>.
- [2] Agarwal N., Majee C. and Chakraborty G.S., 2012, Natural herbs as anticancer drugs, *International Journal of PharmTech Research*, 4 (3), 1142–1153.
- [3] Ahmad A.N., Mat Daud Z.A. and Ismail A., 2016, Review on potential therapeutic effect of *Morinda citrifolia* L., *Current Opinion in Food Science*, 8, 62–67. Terdapat di: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cofs.2016.03.002>.
- [4] Aziz M.Y.A., Omar A.R., Subramani T., Yeap S.K., Ho W.Y., Ismail N.H., Ahmad S. and Alitheen N.B., 2014, Damnacanthal is a potent inducer of apoptosis with anticancer activity by stimulating p53 and p21 genes in MCF-7 breast cancer cells, *Oncology Letters*, 7 (5), 1479–1484.
- [5] Badri C., 2006, Penanggulangan Kanker Di Indonesia: Peran Nanotechnology Dalam Diagnosis Dan Terapi, *Jurnal SainsMateri Indonesia*, Edisi Khusus, 11–14.
- [6] Chahar M.K., Sharma N., Dobhal M.P. and Joshi Y.C., 2011, Flavonoids: A versatile source of anticancer drugs, *Pharmacognosy Reviews*, 5 (9), 1–12.
- [7] Delazar A., Nahar L., Hamedeyazdan S. and Sarker S.D., 2012, Microwave-assisted extraction in natural products isolation, *Methods in Molecular Biology*, 864, 89–115.
- [8] Demain A.L. and Vaishnav P., 2011, Natural products for cancer chemotherapy, *Microbial Biotechnology*, 4 (6), 687–699.
- [9] Habli Z., Toumeh G., Fatfat M., Rahal O.N. and Gali-Muhtasib H., 2017, Emerging cytotoxic alkaloids in the battle against cancer: Overview of molecular mechanisms,

- Molecules*, 22 (2), 1– 22.
- [10] I T.C., Pereira J., Ii D.F., Lucilvânia A., Chaves F., Andrade F. and Lopes R., 2014, Evaluation of antitumoral and antimicrobial activity of Morinda, , 29, 10–14.
- [11] LI W., ZHOU J. and XU Y., 2015, Study of the in vitro cytotoxicity testing of medical devices, *Biomedical Reports*, 3 (5), 617–620.
- [12] Lian Ee G.C., 2018, Cytotoxic Activities of Anthraquinones from Morinda citrifolia towards SNU-1 and LS-174T and K562 Cell Lines, *Archives of Natural and Medicinal Chemistry*, 2017 (02)
- [13] Lim S.L., Mustapha N.M., Goh Y.M., Bakar N.A.A. and Mohamed S., 2016, Metastasized lung cancer suppression by Morinda citrifolia (Noni) leaf compared to Erlotinib via anti-inflammatory, endogenous antioxidant responses and apoptotic gene activation, *Molecular and Cellular Biochemistry*, 416 (1–2), 85–97.
- [14] Lohani M., Majrashi M., Govindarajulu M., Patel M., Ramesh S., Bhattacharya D., Joshi S., Fadan M., Nadar R., Darien B., Maurice D. V., Kemppainen B. and Dhanasekaran M., 2019, Immunomodulatory actions of a Polynesian herb Noni (Morinda citrifolia) and its clinical applications, *Complementary Therapies in Medicine*, 47 (June), 102206. Terdapat di: <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2019.102206>.
- [15] Lv L., Chen H., Ho C.T. and Sang S., 2011, Chemical components of the roots of Noni (Morinda citrifolia) and their cytotoxic effects, *Fitoterapia*, 82 (4), 704–708. Terdapat di: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fitote.2011.02.008>.
- [16] Meli M., Shafie N., Loh S. and Rahmat A., 2019, Anti-proliferative and apoptosis-inducing effects of Morinda citrifolia L. shoot on breast, liver, and colorectal cancer cell lines, *Malaysian Journal of Medicine and Health Sciences*, 15 (SP1), 129–135.
- [17] Mukhtarini, 2011, “Ekstraksi, pemisahan senyawa, dan identifikasi senyawa aktif,” *Jurnal of Pharmacy*, V, 361.
- [18] Patil V.M. and Masand N., 2018, *Anticancer Potential of Flavonoids: Chemistry, Biological Activities, and Future Perspectives*, 1st ed., Elsevier B.V. Terdapat di: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-444-64179-3.00012-8>.
- [19] Priamsari M.R. and Yuniawati N.A., 2019, Skrining Fitokimia dan Aktivitas Penyembuhan Luka Bakar Ekstrak Etanolik Morinda Citrifolia L. pada Kulit Phytochemical Screening and Activity of Ethanolic Leaves Extract Morinda Citrifolia L. Against Healing, , 8 (1), 22–28.
- [20] Putri H., 2013, Prosedur Tetap Uji Sitotoksik Metode MTT, *Cancer Chemoprevention Research Center Fakultas Farmasi UGM*, 1–8.
- [21] Sebaugh J.L., 2011, Guidelines for accurate EC50/IC50 estimation, *Pharmaceutical Statistics*, 10 (2), 128–134.
- [22] Shaghayegh G., Alabsi A.M., Ali-Saeed R., Ali A.M., Vincent-Chong V.K. and Zain R.B., 2016, Cell cycle arrest and mechanism of apoptosis induction in H400 oral cancer cells in response to Damnacanthal and Nordamnacanthal isolated from Morinda citrifolia, *Cytotechnology*, 68 (5), 1999–2013.
- [23] Sharma K., Pachauri S.D., Khandelwal K., Ahmad H., Arya A., Biala P., Agrawal S., Pandey R.R., Srivastava A., Srivastav A., Saxena J.K. and Dwivedi A.K., 2015, Anticancer Effects of Extracts from the Fruit of Morinda Citrifolia (Noni) in Breast Cancer Cell Lines, *Drug Research*, 66(3), 141–147.
- [24] Srinivasahan V. and Durairaj B., 2015, In vitro cytotoxic and apoptotic activity of polysaccharide rich morinda citrifolia fruit on mcf-7 cells, *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 8 (2), 190–193.
- [25] Sudewi S. and Lolo W.A., 2016, KOMBINASI EKSTRAK BUAH MENKUDU (Morinda citrifolia L.) DAN DAUN SIRSAK (Annona muricata L.) DALAM MENGHAMBAT BAKTERI Escherichia coli DAN Staphylococcus aureus, *Kartika Jurnal Ilmiah Farmasi*, 4 (2), 36–42.
- [26] Syamsuhidayat S.S. and Hutapea J.R., 1991, *Inventaris tanaman obat Indonesia*, Badan Litbang Kesehatan, Jakarta.
- [27] Tian W., Wang C., Li D. and Hou H., 2020, Novel anthraquinone compounds as anticancer agents and their potential mechanism, *Future Medicinal Chemistry*, 12 (7), 627–644.

- [28] Weerapreeyakul N., Nonpunya A., Barusrux S., Thitimetharoch T. and Sripanidkulchai B., 2012, Evaluation of the anticancer potential of six herbs against a hepatoma cell line, *Chinese Medicine (United Kingdom)*, 7, 1–7.
- [29] WHO, 2020, Cancer, *World Health Organization (WHO)* Terdapat di: https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab_1 [Diakses pada June 1, 2020].
- [30] Wijaya C.A. and Muchtaridi M., 2017, Pengobatan Kanker Melalui Metode Gen Terapi, *Farmaka*, 15 (1), 53–68.



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)
