

**EFEK SITOTOKSISITAS SENYAWA BIOAKTIF TUMBUHAN  
TERHADAP SEL KANKER PAYUDARA -SKBR3 CELL LINE : A  
SYSTEMATIC REVIEW**

*Azizah Amatu Zikrah, Chairunnisa Azzahra H, Hylida, Aprilia Cassa Nova,  
Rita Maliza\**

Departemen Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam,  
Universitas Andalas

\*email: [ritamaliza@sci.unand.ac.id](mailto:ritamaliza@sci.unand.ac.id)

**ABSTRAK**

Sel kanker SKBR3 adalah kultur sel yang diisolasi dari efusi pleura seorang wanita Kaukasia berusia 43 tahun dengan kanker payudara yang mengalami metastasis. Banyak spesies tanaman digunakan dalam pengobatan alternatif yang telah meningkat dalam beberapa dekade terakhir untuk tujuan terkait dengan kanker payudara. Tujuan dari sistematik review ini untuk memudahkan dalam mengkaji potensi senyawa bioaktif tanaman obat serta menganalisis efek tanaman obat pada sel kanker. Penelitian ini menggunakan strategi pencarian untuk mengambil artikel, termasuk item berikut: pertanyaan ilmiah yang terkait, database yang akan digunakan, pemilihan kata kunci, kriteria inklusi dan eksklusi, definisi hasil dan kesimpulan mengenai artikel yang dipilih. Didapatkan delapan artikel memenuhi kriteria inklusi dan memiliki senyawa yang berasal dari tumbuhan telah dilakukan uji secara *in vitro* pada sel lini SKBR3 untuk melihat toksisitasnya. Senyawa bioaktif tumbuhan-tumbuhan tersebut memainkan peranan penting pada fase proliferasi, siklus sel, sintesis asam lemak dan apoptosis sel kanker.

**Kata Kunci:** SKBR3, Senyawa tumbuhan, Kanker payudara, Kultur sel

**ABSTRACT**

*SKBR3 cancer cells are cell cultures isolated from pleural effusion of a 43-year-old Caucasian woman with metastatic breast cancer. Many plant species are used in alternative medicine which has increased in recent decades for purposes related to breast cancer. The purpose of this systematic review is to make it easier to study the potential of bioactive compounds of medicinal plants and to analyze the effects of medicinal plants on cancer cells. This study uses a search strategy to retrieve articles, including the following items: related scientific questions, database to be used, selection of keywords, inclusion and exclusion criteria, definition of results and conclusions regarding the selected articles. Eight articles that met the inclusion criteria and had compounds derived from plants were tested *in vitro* on the SKBR3 cell line to see their toxicity. These plant bioactive compounds play an important role in the proliferative phase, cell cycle, fatty acid synthesis and apoptosis of cancer cells.*

**Keywords:** SKBR3, Plant compounds, Breast cancer, Cell culture

## PENDAHULUAN

Kanker payudara merupakan salah satu jenis kanker dengan prevalensi paling tinggi di dunia. Menurut WHO pada tahun 2020, sebanyak 2,1 juta wanita telah didiagnosis menderita kanker payudara setiap tahun<sup>1</sup>.

Penelitian mengenai senyawa kandidat obat anti kanker sudah banyak dilaporkan. Tumbuhan yang mengandung senyawa golongan fenol, flavonoid, dan tanin seperti daun nangka (*Artocarpus heterophyllus*)<sup>2</sup> dan Batang Galing<sup>3</sup> digunakan untuk penanganan kanker. Buah senggani memiliki kandungan antosianin dan antioksidan yang tinggi, yang sangat baik untuk pencegahan kanker<sup>4</sup>. Bunga telang<sup>5</sup> dan Bawang Dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr)<sup>6</sup> kaya akan senyawa bioaktif seperti senyawa fenolik terutama flavonoid. *Cell line* dapat digunakan memprediksi efek obat atau ekstrak tanaman pada jenis kanker tertentu. Salah satu cell line yang digunakan dalam penelitian kanker payudara yaitu SKBR3<sup>7</sup>.

Dengan banyaknya senyawa dari tumbuhan yang berpotensi sebagai anti kanker maka kajian tinjauan sistematis review perlu dilakukan, hal ini akan memudahkan dalam mengkaji potensi senyawa bioaktif tanaman obat serta menganalisis efek tanaman obat pada sel kanker payudara dengan menggunakan *SKBR3 cell line*.

## METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan strategi pencarian untuk menentukan alur, termasuk item berikut: pertanyaan ilmiah yang terkait, database yang akan digunakan, pemilihan kata kunci, kriteria inklusi dan eksklusi, definisi hasil dan kesimpulan mengenai artikel yang dipilih<sup>8</sup>.

Penelusuran artikel melalui database Scopus dengan kata kunci yang digunakan untuk penelusuran seperti: "*cell line SKBR3*", "*Breast cancer*" dan "*cytotoxicity*". Artikel akan dianalisis dan diseleksi dengan ketentuan kriteria inklusi dan kriteria eksklusi.

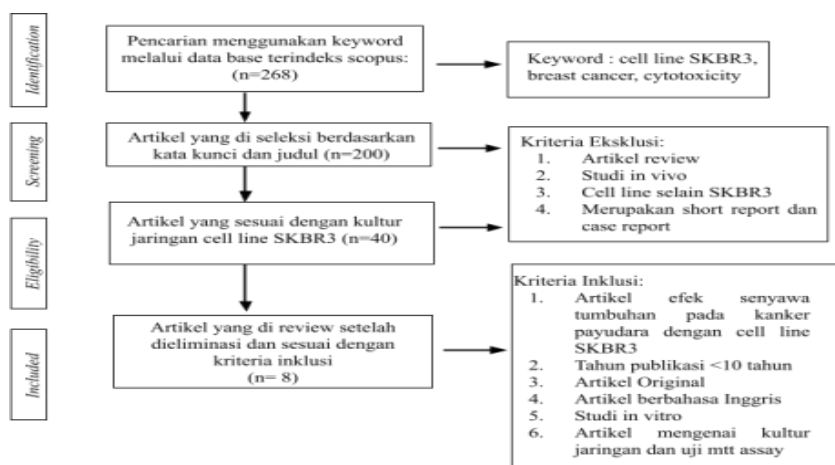
Kriteria inklusi artikel yang digunakan yaitu jurnal mempunyai

data penelitian yang menghasilkan data primer yang membahas mengenai efek senyawa tumbuhan pada kanker payudara dengan *cell line SKBR3*, merupakan artikel original, *mtt assay*, dan studi *in-vitro*.

Kriteria eksklusi pada review artikel adalah artikel yang tidak membahas tentang senyawa tumbuhan. Literatur yang merupakan review jurnal, *short report*, case report, dan *clinical trial report*. Jurnal yang sudah sesuai dengan kriteria kata kunci, judul, dan abstrak ditinjau secara *full text* untuk mengetahui isi dan menyesuaikan dengan topik yang kaji. Analisis yang dilakukan dalam review artikel ini dilakukan secara deskriptif.

## HASIL

Sebanyak 268 judul diidentifikasi melalui *database scopus* untuk tinjauan awal dari laman pencarian. Setelah diseleksi terdapat 260 jurnal yang tidak memenuhi kriteria inklusi, 8 artikel memenuhi kriteria inklusi. Aliran bagan yang menggambarkan pemilihan studi dan jumlah artikel di setiap tahap ditunjukkan pada Gambar 1. Artikel yang memenuhi kriteria inklusi tersebut kemudian ditinjau kembali. Artikel dipelajari berdasarkan nama peneliti, tahun, nama tumbuhan dan ekstrak senyawa yang digunakan, metodologi yang digunakan, hasil yang diperoleh dan *outcome* (Tabel.1).



Gambar 1. Diagram PRISMA dalam Pemilihan Artikel

**Tabel 1.** Ringkasan Artikel Inklusi

No	Tahun	Author	Judul	Tumbuhan	Senyawa	Kesimpulan
1.	2017	Maryam Rezapour Kalkhoran et al.	Cytotoxic Effect of Emodin on Growth of SKBR3 Breast Cancer Cells	Rheum rhaponticum	Emodin	Emodin memiliki efek penghambatan terhadap proliferasi sel SKBR3 dengan nilai IC50 25 µM.
2.	2017	Ommolbanin Younesia et al.	Effect of Curcumin on Fatty Acid Synthase Expression and Enzyme Activity in Breast Cancer Cell Line SKBR3	Curcuma	Kurkumin	Curcumin dapat menurunkan viabilitas sel dan menginduksi apoptosis pada sel SKBR3, mengurangi aktivitas enzim dan ekspresi sintase asam lemak.
3.	2016	Syn Kok Yeo et al.	β-Bisabolene, a Sesquiterpene from the Essential Oil Extract of Opoponax (Commiphora guidottii), Exhibits Cytotoxicity in Breast Cancer Cell Lines	Commiphora guidotti	β-Bisabolene	Hanya β-bisabolene, yang menunjukkan aktivitas sitotoksik selektif untuk sel tikus
4.	2019	Noopur Khare dan Sheela Chandra	Stevioside mediated chemosensitization studies and cytotoxicity assay on breast cancer cell lines MDA-MB-231 and SKBR3	Stevia rebaudiana	Stevioside	Senyawa steviosida menahan proliferasi sel pada MDA-MB-231 dan SKBR3.
5.	2018	Alexandra Zambrano et al.	Cytotoxic and antioxidant properties in vitro of Functional beverages based on blackberry ( Rubus glaucus B. ) and soursop ( Annona muricata L. ) pulps	Rubus glaucus B. ) dan ( Annona muricata L. )	Buah	Blackberry pul menunjukkan sitotoksitas tertinggi untuk kedua lini sel kanker payudara, MCF-7 dan SKBR3.
6.	2022	Negin Najjari et al.	Formulation optimization and characterization of Pistacia atlantica Desf. essential oil-loaded nanostructured lipid carriers on the proliferation of human breast cancer cell line SKBR3 (in vitro studies)	Pistacia atlantica Desf.	Minyak esensial (α-pinene, D-Limonene)	PAEO-NLC 4 dapat menurunkan viabilitas sel SKBR3 dibandingkan dengan sel yang diobati dengan plasebo dan free PAEO.
7.	2022	Qudsia Tabassam	Characterization and anticancer potential of Withania somnifera fruit bioactives (a native species to Pakistan) using gas chromatography-	Withania somnifera	Asam hexacosanedioic	Ekstrak yang diuji berpotensi antikanker terhadap garis sel MDA-MB-231, MCF7-SKOV3 dan SKBR3.

No	Tahun	Author	Judul	Tumbuhan	Senyawa	Kesimpulan
8.	2021	P. Sharathna et al.	mass spectrometer, nuclear magnetic resonance and liquid chromatography-mass spectrometry-electrospray ionization Mirabijalones S-W, rotenoids from rhizomes of white <i>Mirabilis jalapa</i> Linn. and their cell proliferative studies	<i>Mirabilis jalapa</i> Linn	Boeravinone C, Mirabijalone S, Mirabijalone T	Senyawa Boeravinone C, Mirabijalone S, Mirabijalone T (3) dan 4, 6, 11-trihydroxy-9-methoxy-10-methylchromeno [3, 4-b] chromen-12(6H)-one menunjukkan sitotoksitas sedang terhadap sel HeLa dengan nilai IC50 pada 8.40

## PEMBAHASAN

Kanker yang paling umum didiagnosis pada wanita di Amerika Serikat adalah kanker payudara. Usia rata-rata wanita dengan kanker payudara adalah 49,6 tahun<sup>9</sup>. Penelitian terbaru beralih ke agen terapeutik yang dapat menginduksi apoptosis pada sel kanker karena apoptosis merupakan salah satu mekanisme penting dalam pengobatan kanker<sup>10</sup>.

Apoptosis atau kematian sel terprogram diperlukan untuk pertumbuhan dan perkembangan organisme yang *mmultiseluler*. Jalur yang terlibat dalam memicu apoptosis meliputi jalur intrinsik dan jalur ekstrinsik. Dalam kasus jalur Intrinsik, protein keluarga Bcl-2 mengatur permeabilisasi membran luar mitokondria. Di jalur ini, pelepasan sitokrom c mitokondria terjadi kemudian caspase seperti caspase 9 dan caspase eksekutif diaktifkan. Dalam jalur ekstrinsik, reseptor kematian termasuk Fas, TNF $\alpha$ R, DR3, DR4 diaktifkan oleh ligannya dan kemudian caspase 8 dan caspase eksekutif diaktifkan<sup>11</sup>.

Berikut *review* terhadap 8 artikel yang sesuai dengan kriteria inklusi:

### **1. *Rheum rhaponticum***

Emodin dapat menginduksi apoptosis dalam sel SKBR3 melalui modulasi ekspresi gen yang berhubungan dengan apoptosis. Pengobatan emodin meningkatkan regulasi ekspresi gen Caspase 3, 8, 9 dan Bax tetapi menurunkan regulasi ekspresi Bcl-2. Tingkat mRNA Caspase 3, 8 dan 9 meningkat pada Sel SKBR3 setelah pengobatan dengan emodin selama 48 jam<sup>12</sup>.

### **2. *Turmeric***

Kurkumin, polifenol hidrofobik berasal dari rimpang kunyit, dapat menginduksi apoptosis pada sel SKBR3. Pengobatan kurkumin menurunkan ekspresi FASN dan menghambat aktivitas sintase asam lemak dalam sel SKBR3. Sintase asam lemak adalah protein multifungsi yang mengkatalisis sintesis de novo asam lemak rantai panjang. Penghambatan FAS (Fatty Acid Synthase) mengurangi produksi lipid dalam sel kanker dan menginduksi apoptosis pada sel kanker FAS yang diekspresikan

berlebihan, tanpa mempengaruhi sel non-ganas<sup>13</sup>.

### **3. *Commiphora guidotti***

Agen antikanker  $\beta$ -bisabolene, yang memiliki sifat pro-apoptosis spesifik tumor menunjukkan aktivitas sitotoksik selektif untuk sel tikus dan manusia sel kanker payudara (IC50 pada SKBR3: 70,62  $\mu\text{g/ml}$  dan BT474: 74,3  $\mu\text{g/ml}$ ). Hilangnya viabilitas ini karena induksi apoptosis seperti yang ditunjukkan oleh Annexin V-propidium iodide dan uji aktivitas caspase-3/7<sup>14</sup>.

### **4. *Stevia rebaudiana***

Senyawa steviosid memiliki aktivitas anti tumor pada sel kanker payudara dengan menahan proliferasi sel pada MDA-MB-231 dan SKBR3. Investigasi fraktur DNA dari sel yang diobati dengan stevioside yang dimurnikan bersama dengan 5-FU menunjukkan desain tangga, yang normal untuk apoptosis, menunjukkan degradasi DNA inter nukleosomal<sup>15</sup>.

### **5. *Rubus glaucus B.***

Penggunaan pulp blackberry pada lini sel kanker payudara SKBR3 memiliki efek sitotoksik yang lebih besar pada viabilitas sel melalui persentase

viabilitas  $8,35 \pm 0,36\%$  pada konsentrasi 5% pulp. Nilai konsentrasi minimum yang diperlukan untuk menghambat 50% populasi sel (IC50) masing-masing adalah  $0,12 \pm 1,10$  dan  $1,81 \pm 1,68\%$  v/v<sup>16</sup>.

### **6. *Pistacia atlantica Desf.***

PAEO-NLC merupakan minyak atsiri *Pistacia atlantica* memuat pembawa lipid berstruktur nano. Berdasarkan uji MTT, PAEO-NLC 4 ditemukan lebih sitotoksik terhadap sel kanker payudara SKBR3 setelah 48 jam. Penambahan PAEO-NLC 4 ke sel SKBR3 menyebabkan peningkatan yang signifikan ( $p < 0,001$ ) dalam populasi sel SKBR3 dalam fase yang sama yaitu  $27,13 \pm 1,56\%$  dalam waktu 48 jam, dan menunjukkan apoptosis<sup>17</sup>.

### **7. *Withania somnifera***

Asam hexacosanedioat menunjukkan sitotoksitas terhadap sel SKBR3. Konsentrasi tertinggi yang diidentifikasi sebagai nilai IC50 sebesar 50  $\mu\text{g/mL}$ , memiliki efek yang mampu membunuh sebagian besar sel dan mengurangi 45% konfluensi dibandingkan dengan kontrol negatif hal ini menunjukkan

hasil yang menjanjikan dalam pengobatan lini sel SKBR3<sup>18</sup>.

#### 8. *Mirabilis jalapa* Linn

Enam senyawa dievaluasi sitotoksitasnya terhadap dua sel kanker manusia, yaitu SKBR 3 dan HeLa. dengan menggunakan uji MTT assay, senyawa tersebut yaitu senyawa Boeravinone C, Mirabijalone S, Mirabijalone T menunjukkan sitotoksitas sedang terhadap sel HeLa dengan nilai IC50 pada 8.40 – 12,9  $\mu\text{M}$ <sup>19</sup>.

#### KESIMPULAN

Terdapat delapan bioaktif tumbuhan yang telah dilakukan uji secara in vitro pada sel lini SKBR3 untuk melihat toksitasnya. Senyawa bioaktif tumbuhan - tumbuhan tersebut memainkan peranan penting pada fase proliferasi, siklus sel, sintesis asam lemak dan apoptosis sel kanker.

#### DAFTAR PUSTAKA

1. Qodria L, Nur Rachma MY. 2020. Pemilihan Sel yang Tepat Untuk Penelitian Kanker Payudara, *Biotrends*, Vol 11(2) : 17-28.
2. Rizki MI, Nurlely N, Fadlilaturrahmah F, Ma'shumah M. Skrining Fitokimia dan Penetapan Kadar Fenol Total Pada Ekstrak Daun Nangka (*Artocarpus heterophyllus*), Cempedak (*Artocarpus integer*), dan Tarap (*Artocarpus odoratissimus*) Asal Desa Pengaron Kabupaten Banjar. JIFI [Internet]. 2021Jun.1 [cited 2023May8];4(1):95-102. Available from: <https://e-jurnal.stikes-isfi.ac.id/index.php/JIFI/article/view/667>
3. Ilyas M, Susanty S, Jabbar A, Ermawati H. Uji Toksisitas Akut dan Gambaran Histologi Hepar Mencit (*Mus musculus*) Yang Diberikan Ekstrak Terpurifikasi Batang Galing (*Cayratia trifolia L. Domin*). JIFI [Internet]. 2018Jun.1 [cited 2023May8];1(1):145 - 11. Available from: <https://e-jurnal.stikes-isfi.ac.id/index.php/JIFI/article/view/167>
4. Yanuarto T, Novia D, Lestari SP. Formulasi Sediaan Sirup Sari Buah Senggani (*Melastoma malabathricum L.*). JIFI [Internet]. 2022May27 [cited 2023May8];5(1):130-9. Available from: <https://e-jurnal.stikes-isfi.ac.id/index.php/JIFI/article/view/914>
5. Puspitasari D, Pratimasari D, Andriani D. Penentuan Nilai Spf (Sun Protection Factor) Krim Ekstrak Etanol Bunga Telang (*Clitoria ternatea*) Secara In Vitro Menggunakan Metode Spektrofotometri. JIFI [Internet]. 2019May29 [cited 2023May8];2(1):118-25. Available from: <https://e-jurnal.stikes-isfi.ac.id/index.php/JIFI/article/view/304>
6. Kumalasari E, Nazir MA, Putra AMP. Penetapan Kadar Flavonoid Total Ekstrak Etanol 70% Daun Bawang Dayak (*Eleutherine palmifolia L.*)

- Dengan Metode Spektrofotometri UV-VIS. JIFI [Internet]. 2018Dec.27 [cited 2023May8];1(2):201-9. Available from: <https://ejurnal.stikes-isfi.ac.id/index.php/JIFI/article/view/231>
7. Dai X, Cheng H, Bai Z, Li J. 2017. Breast cancer cell line classification and its relevance with breast tumor subtyping. *J Cancer.*; Vol 8(16): 3131-3141
  8. Sampaio, R.F., Mancini, M.C., 2007. Estudos de revisão sistemática: um guia para síntese criteriosa da evidência científica. *Braz. J. Phys. Ther.* 11 (1), 83–89.
  9. Jazayeri SB, Saadat S, Ramezani R, Kaviani A. 2015. Incidence of primary breast cancer in Iran: Ten-year national cancer registry data report. *Cancer Epidemiol.* Vol 39 (4) : 519 -27.
  10. Hosseini A, Ghorbani A. 2015. Cancer therapy with phytochemicals: evidence from clinical studies. *Avicenna J Phytomed.* Vol 5 (2) : 84 -97.
  11. Wu TS, Jiang ZS, Meng CY. Pharmacosomes of Emodin in Improving Paraplegia in Traumatic Spinal Cord Injury Rat Model. *J Biomaterials Tissue Engin.* 2015; 5 (12) : 991 -5.
  12. Rezapour KM, Kazerouni F, Omrani MD, Rahimipour A, Shanaki M, et al. 2017. Cytotoxic Effect of Emodin on Growth of SKBR3 Breast Cancer Cells. *Int J Cancer Manag.* Vol 10(4):e8094.
  13. Younesian O, Kazerouni F, Dehghan N, Omrani D, Rahimipour A. 2017. Effect of Curcumin on Fatty Acid Synthase Expression and Enzyme Activity in Breast Cancer Cell Line SKBR3. *Int J Cancer Manag.* Vol 10(3):e8173.
  14. Yeo SK, Ali AY, Hayward OA, Turnham D, Jackson T, Bowen ID, et al. 2016.  $\beta$ -Bisabolene a Sesquiterpene from the Essential Oil Extract of *Opoponax* (*Commiphora guidottii*), Exhibits Cytotoxicity in Breast Cancer Cell Lines. *Phytother Res.* Mar;30(3):418-25.
  15. Khare, N., Chandra, S. 2018. Stevioside mediated chemosensitization studies and cytotoxicity assay on breast cancer cell lines MDA-MB-231 and SKBR3. *Saudi Journal of Biological Sciences.*
  16. Zambrano, A., Rosa, Arvelo, F., Felipe, S. 2018. Cytotoxic and antioxidant properties in vitro of functional beverages based on blackberry (*Rubus glaucus* benth) and soursop (*Annona muricata* L) pulps, *Functional Foods in Health and Disease*, Vol 8(11), p. 531.
  17. Najjari, N., Soyasai., Mostafa, S., Hamidreza, K., Ali, N. 2022 "Formulation optimization and characterization of *Pistacia atlantica* Desf. essential oil-loaded nanostructured lipid carriers on the proliferation of human breast cancer cell line SKBR3 (in vitro studies)," *Journal of Herbal Medicine*, 36, p. 100600.
  18. Tabassam Q, Mehmood T, Ahmed S, Anwar F, Rauf RA. 2020. Characterization and anticancer potential of *Withania somnifera* fruit bioactives (a native species to Pakistan) using gas chromatography-mass spectrometer, nuclear magnetic resonance and liquid chromatography-mass spectrometry-electrospray ionization. *J Tradit Chin Med.* Vol 42(6):908-918.

19. Sharathna P., Alisha P, Sasikumar A, Ayisha.,Shibi, Sivan., Kaustabh, Ravi, S, Radhakrishnan. 2021. "Mirabijalones rotenoids from rhizomes of white mirabilis Jalapa Linn. and their cell proliferative studies," *Phytochemistry Letters*, 44, pp. 178–184