

Aktivitas Antikanker Ekstrak Etanolbuah Ranti Hitam (*Solanum blumei* Nees ex Blume) Terhadap Sel Leukimia L₁₂₁₀

Murniaty Simorangkir^{1*}, Saronom Silaban^{1#}, Ribu Surbakti², Tonel Barus², Partomuan Simanjuntak³

¹Jurusan Kimia, Fakultas MIPA, Universitas Negeri Medan, Jln. Willem Iskandar Pasar V. Medan Estate, Medan-Indonesia

²Jurusan Kimia, Fakultas MIPA, Universitas Sumatera Utara, Jln. Padang Bulan, Medan-Indonesia

³Pusat Penelitian Bioteknologi, LIPI, Jl. Raya Bogor Km 46, Cibinong-Indonesia

Penulis korespondensi: *murni_simor2011@gmail.com; #saronomsilaban@unimed.ac.id

DOI: <https://doi.org/10.24198/cna.v5.n1.12819>

Abstrak: Tanaman ranti hitam (*Solanum blumei* Nees ex Blumei), famili Solanaceae, ditemukan di daerah Dairi dan Karo, secara tradisional digunakan sebagai tanaman obat. Pengujian aktivitas antikanker dari ekstrak etanol buah ranti hitam terhadap sel leukemia L₁₂₁₀ telah dilakukan dengan metode hemositometri setelah diinkubasi 48 jam pada suhu 37°C di dalam inkubator 5% CO₂. Hasil penelitian menunjukkan ekstrak etanol buah ranti hitam berpotensi sebagai antikanker terhadap sel leukemia L₁₂₁₀ dengan nilai IC₅₀ sebesar 14,88 µg/mL (aktif).

Kata kunci: Ranti hitam (*Solanum blumei* Nees ex Blume), antikanker, sel leukemia L₁₂₁₀

Abstract: Ranti hitam plant (*Solanum blumei* Nees ex Blume), the Solanaceae family, is found in the Dairi and Karo, traditionally used as a medicinal plant. Testing the anticancer activity of ethanol extract of ranti hitam fruit against L₁₂₁₀ leukemia cells was performed by the method haemocytometri after incubated 48 h at 37 °C in 5% CO₂ incubator. The results showed the ethanol extract of ranti hitam fruit potential as anticancer against L₁₂₁₀ leukemia cells with IC₅₀ value of 14.88 mg/mL (active).

Keywords: Ranti hitam (*Solanum blumei* Nees ex Blume), anticancer, L₁₂₁₀ leukemia cells

PENDAHULUAN

Kanker merupakan suatu beban yang sangat besar pada masyarakat di negara-negara berkembang yang disebabkan oleh peningkatan prevalensi faktor risiko kanker seperti merokok, kelebihan berat badan, aktivitas fisik dan mengubah pola reproduksi terkait urbanisasi dan pembangunan ekonomi. Pada tahun 2012 diperkirakan terjadi 14,1 juta kasus kanker baru dan 8,2 juta kematian akibat kanker di seluruh dunia (Torre *et al.* 2015). Sedangkan Saíz-Urra *et al.* (2009) memprediksi tingkat kematian yang disebabkan oleh kanker cenderung meningkat, dari sekitar 9,0 juta kematian pada tahun 2015, meningkat menjadi sekitar 11,4 juta kematian pada tahun 2030.

Sumberdaya alam Indonesia yang melimpah berupa tanaman dapat dimanfaatkan sebagai alternatif obat berbasis bahan alam. Tumbuhan umumnya mengandung senyawa bioaktif dalam bentuk metabolit sekunder seperti alkaloid, flavonoid, steroid, triterpenoid, kumarin dan lain-lain yang merupakan senyawa komponen potensial dari tanaman obat.

Beberapa penelitian penggunaan ekstrak tanaman sebagai antikanker telah dilakukan antara lain, ekstrak benalu (*Macrosolen cochinchinesis*) mengandung β-amyrin yang menghambat S₁₈₀ dan sel kanker JTC-26 (Fowler 1983), ekstrak tapak dara (*Catharanthus roseus*) mengandung alkaloid

vinblastine dan vincristine yang mengobati leukemia limfosit akut (LLA), leukemia monositik akut (LMA), kanker kelenjar getah bening (Ziyin & Zelin 1994; Yuan *et al.* 1999). Beberapa jenis obat alternatif antikanker yang sudah diperdagangkan secara komersil di negara-negara Eropa antara lain ekstrak benalu dengan merk dagang Iscador, Eurixor dan Isoler. Ekstrak benalu ini adalah spesies *Viscum album* L. yang merupakan parasit pada tumbuhan apel, oak dan pinus (National Cancer Institute 2008). Pencarian obat antikanker berbasis bahan alam perlu dikembangkan dengan memanfaatkan potensi sumber daya alam Indonesia yang kaya dengan floranya.

Salah satu tanaman yang banyak ditemukan di daerah Dairi dan Karo, Sumatera Utara adalah ranti hitam. Ranti hitam digunakan masyarakat sebagai tanaman obat (etnomedikal) antara lain obat sakit pinggang, obat sakit perut, obat demam, anti inflamasi dan lain-lain. Hasil identifikasi tumbuhan oleh “Herbarium Bogoriense” Bidang Botani, Pusat Penelitian Biologi-LIPI Bogor pada bulan Maret 2013, tanaman ranti hitam adalah *Solanum blumei* Nees ex Blume dan termasuk family Solanaceae. Hasil penapisan metabolit sekunder yang dilakukan Simorangkir dkk. (2013), pada ekstrak etil asetat daun dan buah ranti hitam terdapat alkaloid, steroid, flavonoid; pada ekstrak etanol terdapat alkaloid, flavonoid, fenol, sedikit saponin dan tanin, sedangkan

pada ekstrak *n*-heksana hanya mengandung metabolit sekunder steroid dan sedikit alkaloid. Rendemen ekstraksi yang paling tinggi terdapat pada ekstrak etanol bagian daun dan buah dibandingkan dengan ekstrak *n*-heksana dan etil asetat. Ekstrak etanol daun ranti hitam mengandung senyawa steroid sapogenin turunan diosgenin (C₂₆H₂₉O₄) yang mempunyai aktivitas imunostimulan (Simorangkir 2017).

Berdasarkan kandungan metabolit sekunder pada tanaman ranti hitam dan potensi bioaktivitasnya, penelitian aktivitas antikanker ekstrak tanaman ranti hitam perlu dilakukan sebagai upaya pencarian bahan alternatif antikanker berbasis bahan alam. Menurut *National Cancer Institute* (2008), dalam penentuan khasiat antikanker dari suatu zat, pada tahap awal dilakukan uji pendahuluan yaitu uji daya hambat zat terhadap pertumbuhan sel kanker, antara lain sel leukemia L₁₂₁₀. Sel leukemia L₁₂₁₀ adalah satu galur (strain) sel leukemia tikus yang secara rutin telah digunakan untuk uji senyawa antikanker secara *in vitro* maupun *in vivo* (*National Cancer Institute*, 2008).

Penelitian aktivitas antikanker tanaman ranti hitam ini juga bermanfaat untuk mengembangkan potensi tanaman obat lokal Indonesia, mengatasi efek samping dan mahalnya harga obat anti kanker kimia sintetik.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui potensi aktivitas antikanker ekstrak tanaman lokal ranti hitam (*S. blumei* Nees ex Blume) sebagai alternatif bahan obat antikanker alami.

BAHAN DAN METODE

Bahan

Bahan tanaman yang digunakan adalah buah ranti hitam (*S. blumei* Nees ex Blume) tua yang berwarna biru kehitaman dan segar berasal dari desa Kuta Nangka, Kec. Tanah Pinem, Kabupaten Dairi. Bahan kimia adalah pelarut derajat teknis *n*-heksana, etil asetat, etanol, bahan derajat p.a. (Merck) metanol p.a., sel leukemia L₁₂₁₀ (sumber dari *The Institute of Physical and Chemical Research Jepang* RIKEN) yang diperoleh dari Laboratorium Bahan Kesehatan PATIR-BATAN Jakarta, medium kultur *Rosewell Park Memorial Institute* 1640 (RPMI-1640, Gibco), NaHCO₃, *Fetal Calf Serum* (FCS, Mycoplex^(R)), doxorubisin dan *tryphan blue* (Merck).

Persiapan Sampel

Sebanyak 6,05 kg buah ranti hitam, dicuci bersih, ditiriskan, dikeringkan pada suhu ruang, digiling secara mekanik dan diperoleh serbuk simplisia buah ranti hitam sebanyak 510,00 gram.

Ekstraksi

Ekstraksi dilakukan secara maserasi bertingkat yaitu menggunakan pelarut dari nonpolar, semipolar sampai ke polar (Simorangkir dkk. 2013). Sebanyak 500,01 gram serbuk simplisia buah ranti hitam dimaserasi dengan *n*-heksana 2 × 48 jam. Ampas

dimaserasi 2 × 48 jam dengan etil asetat. Ampas dimaserasi kembali dengan etanol 2 × 48 jam.

Uji Antikanker (Sitotoksik) Ekstrak Etanol Buah Ranti Hitam Terhadap Sel Leukimia L₁₂₁₀

Pembuatan media dilakukan dengan menggunakan RPMI-1640 seberat 10,4 g yang mengandung L-glutamin dilarutkan dalam 1 L air steril (larutan A). Kemudian 1,3 g NaHCO₃ dilarutkan dalam 50 ml air steril (larutan B). Sebanyak 25 ml larutan B ditambahkan ke dalam 475 ml larutan A, maka diperoleh 500 ml media (C). Untuk keperluan uji, 15 ml *calf bovine serum* ditambahkan ke dalam 85 ml larutan C. Semua pekerjaan dilakukan di ruang steril. Sel leukemia L₁₂₁₀ disuspensikan ke dalam media yang telah mengandung *calf bovine serum* sehingga jumlah sel sekitar 2 × 10⁵ sel/mL (Suffness & Pezzuto 1991).

Pengujian aktivitas antikanker (sitotoksik) dari ekstrak etanol buah ranti hitam dilakukan dengan variasi dosis 5, 10, 20, 40, 80 µg/mL metanol. Sebagai kontrol positif digunakan Doxorubisin dengan variasi dosis 0,08; 0,16 dan 0,31 ppm. Media yang telah mengandung suspensi sel leukemia L₁₂₁₀ (2 × 10⁵ sel/mL) dan sampel ekstrak etanol dimasukkan ke dalam *multiwell plate tissue's culture* sehingga volume total 1 mL dalam setiap sumuran. Sebagai kontrol digunakan 10 µL metanol yang telah ditambahkan 990 µL suspensi sel. Percobaan dilakukan duplo, selanjutnya suspensi sel yang telah diisi sampel diinkubasi selama 48 jam pada suhu 37°C dalam inkubator 5% CO₂. Perhitungan sel dilakukan menggunakan *Neubauer improved haemocytometer*. Untuk membedakan antara sel hidup dengan sel mati maka sebelum dilakukan penghitungan, 90 µL suspensi dimasukkan ke dalam *sero cluster plate* (96 sumuran) dan ditambah 10 µL larutan 1% *tryphan blue* dan dihomogenkan.

Sebanyak 10 µL larutan dialirkan ke dalam *Neubauer improved haemocytometer*. Setelah itu jumlah sel yang masih hidup dihitung di bawah mikroskop. Sel hidup terlihat sebagai bulatan bening dengan bintik biru inti sel di tengah bulatan, sedangkan sel mati terlihat sebagai bercak biru pekat yang, bentuknya tidak teratur. Persentase penghambatan zat uji terhadap pertumbuhan sel leukemia L₁₂₁₀ dihitung: % inhibisi = (1-A/B) × 100% [A: jumlah sel hidup dalam media yang mengandung zat uji. B: jumlah sel hidup dalam media yang tidak mengandung zat uji (kontrol)].

Selanjutnya data persentase inhibisi diplotkan ke tabel probit untuk memperoleh nilai probit. Kemudian dibuat grafik antara log konsentrasi (x) dan probit (y) sehingga diperoleh persamaan regresi linier y = a + bx. Dengan memasukkan nilai y=5 (probit dari 50%), maka diperoleh nilai x (log konsentrasi). Nilai *Inhibition Concentration 50* (IC₅₀) dengan mengkonversikan nilai log konsentrasi ke bentuk anti log. IC₅₀ yaitu konsentrasi zat uji yang dapat menghambat perkembanganbiakan sel

sebanyak 50% setelah masa inkubasi 48 jam (Departemen Kesehatan RI, 1995).

HASIL DAN PEMBAHASAN

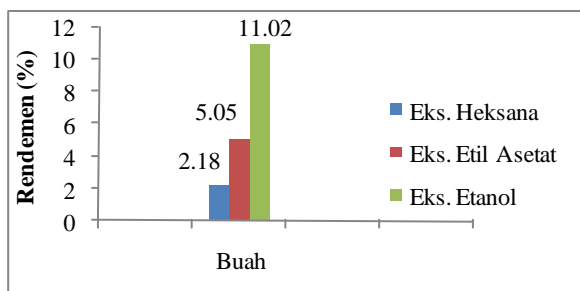
Ekstraksi

Hasil ekstraksi buah ranti hitam, bentuk fisik ekstrak dan persentase rendemen disajikan pada Tabel 1. Rendemen ekstrak *n*-heksana, ekstrak etil asetat dan ekstrak etanol buah ranti hitam berturut-turut adalah 2,18 %; 5,05% dan 11,02% (b/b) (Gambar 1).

Tabel 1. Persen rendemen (%b/b) dan warna ekstrak buah ranti hitam.

Data	Ekstrak Buah Ranti Hitam			Total
	Eks. <i>n</i> -Heksana	Eks. Etil Asetat	Eks. Etanol	
Bobot (g)	10,92	25,23	55,08	91,23
Rendemen (%b/b)*	2,18	5,05	11,02	18,25
Warna	Hijau muda	Hijau tua	Coklat kemerahan	

Keterangan: * dihitung terhadap 500,01 g simplisia kering buah ranti hitam.



Gambar 1. Persentase rendemen ekstrak buah *Solanum blumei* Nees ex Blume

Uji Antikanker (Sitotoksik) Ekstrak Etanol Buah Ranti Hitam Terhadap Sel Leukimia L₁₂₁₀

Hasil uji antikanker (penghambatan) ekstrak buah ranti hitam dan doxorubicin sebagai kontrol positif terhadap pertumbuhan sel kanker leukimia L₁₂₁₀ disajikan pada Tabel 2. Persentase penghambatan pertumbuhan sel kanker leukimia L₁₂₁₀ oleh pemberian ekstrak etanol buah hitam dan doxorubicin sebagai kontrol positif serta pelarut metanol sebagai kontrol negatif disajikan pada Gambar 2 dan 3.

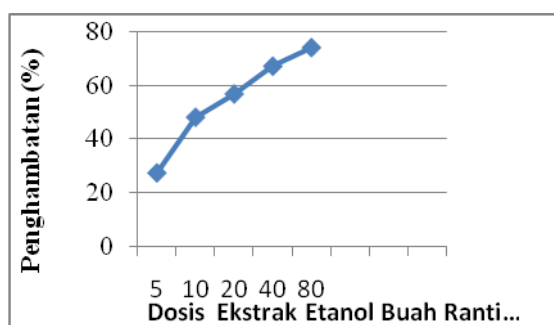
Tabel 2 dan Gambar 2 menunjukkan bahwa semakin tinggi konsentrasi ekstrak yang diberikan semakin besar persen penghambatan pertumbuhan sel leukemia L₁₂₁₀. Selanjutnya dengan menggunakan data persen penghambatan (*inhibition*), tabel probit dan kurva regresi linier, diperoleh nilai IC₅₀ ekstrak etanol buah ranti hitam sebesar 14,88 µg/mL dan doxorubicin (kontrol positif) sebesar 0,15 µg/mL. Nilai IC₅₀ menunjukkan konsentrasi zat uji yang dapat menghambat perkembanganbiakan sel

sebanyak 50% setelah masa inkubasi 48 jam (Departemen Kesehatan RI, 1995).

Tabel 2. Hasil uji antikanker (penghambatan) ekstrak buah ranti hitam dan doxorubicin terhadap pertumbuhan sel leukimia L₁₂₁₀ dan nilai IC₅₀.

No	Bahan Uji	Dose (µg/mL)	Inhibition (%)	IC ₅₀ (µg/mL)
1.	Ekstrak Etanol Buah Ranti Hitam	5,00	27,59	14,88
		10,00	48,28	
		20,00	56,90	
		40,00	67,24	
		80,00	74,14	
2.	Doxorubicin (Kontrol positif)	0,08	37,93	0,1540
		0,16	51,07	
		0,32	62,07	
3.	Metanol (Kontrol negatif)	1,00	0,0	

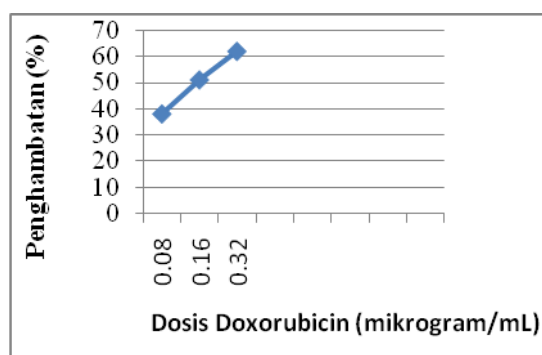
Hasil dari ekstraksi buah ranti hitam diperoleh rendemen tertinggi terdapat pada ekstrak etanol yang mencapai nilai 11,02% dibandingkan ekstrak *n*-heksana dan etil asetat (Tabel 1 dan Gambar 1). Hal ini menunjukkan bahwa metabolit sekunder buah ranti hitam (*S. blumei* Nees Ex Blume) paling banyak terdapat pada fraksi polar dan senyawa-senyawa yang paling banyak jumlahnya adalah senyawa-senyawa polar. Hasil penapisan metabolit sekunder (Simorangkir dkk. 2013), pada ekstrak etanol buah ranti hitam terdapat alkaloid, flavonoid, fenol, sedikit saponin dan tannin.



Gambar 2. Grafik persen penghambatan pertumbuhan sel leukimia L₁₂₁₀ pada perlakuan ekstrak etanol buah ranti hitam

Hasil uji antikanker ekstrak etanol buah ranti hitam terhadap sel leukemia L₁₂₁₀ (Tabel 2 dan Gambar 2) diperoleh nilai IC₅₀ sebesar 14,88 µg/mL. NCI (*National Cancer Institute*) telah menetapkan kriteria aktivitas antikanker berdasarkan nilai *inhibition Concentration 50* (IC₅₀) yaitu konsentrasi zat yang dibutuhkan untuk menghambat pertumbuhan sel sebesar 50%. Suatu zat disebut bersifat sitotoksik (antikanker) bila aktivitasnya

terhadap sel uji mempunyai nilai $IC_{50} < 20 \mu\text{g/mL}$ untuk suatu ekstrak, dan nilai $IC_{50} < 4 \mu\text{g/mL}$ untuk senyawa murni (Suffnes & Pezzuto 1991). Berdasarkan hal di atas, hasil penelitian yang telah dilakukan menunjukkan bahwa ekstrak etanol buah ranti hitam (*S. blumei* Nees ex Blume) berpotensi sebagai antikanker terhadap sel kanker leukemia L_{1210} dengan nilai IC_{50} sebesar $14,88 \mu\text{g/mL} < 20 \mu\text{g/mL}$ (aktif). Nilai IC_{50} doxorubicin sebagai kontrol positif (obat kanker) adalah $0,154 \mu\text{g/mL}$ (Gambar 3). Leukimia adalah suatu penyakit kanker yang berasal dari sel-sel hemopoietic (sel darah) (Alberts *et al.* 1994), yang dapat menyerang manusia dan hewan yang ditandai dengan proliferasi dan perkembangan leukosit serta prekursornya secara abnormal dalam jumlah yang terus meningkat di dalam darah dan sumsum tulang merah (Bauguess *et al.* 1981).



Gambar 3. Grafik persen penghambatan pertumbuhan sel leukemia L_{1210} pada perlakuan doxorubicin

Hasil penapisan metabolit sekunder, pada ekstrak etanol buah ranti hitam terdapat alkaloid, flavonoid, fenol, sedikit saponin dan tannin (Simorangkir dkk. 2013). Menurut Atanu *et al.* (2011), sifat toksik ekstrak etanol tanaman solanum kemungkinan disebabkan oleh kandungan alkaloid solaninnya. Ekstrak etanol buah ranti hitam menunjukkan aktivitas antikanker terhadap sel leukemia L_{1210} . Hal ini kemungkinan disebabkan karena etanol merupakan pelarut polar yang mudah menarik senyawa aktif pada simplisia buah ranti hitam, seperti fenolik, alkaloid dan glikosida yang banyak menunjukkan daya toksik terhadap system zoologis. .

An *et al.* (2006) menyatakan bahwa potensi antikanker dari ekstrak etanol *S. nigrum* (satu genus dengan ranti hitam) didasarkan pada kemampuannya mengganggu struktur dan fungsi membran sel tumor, mengganggu sintesis DNA dan RNA, mengubah distribusi siklus sel, menghalangi jalur anti-apoptosis NF-kappaB, mengaktifkan reaksi cascade caspase dan meningkatkan produksi nitrat pada kanker hati. Istiaji (2012) mengemukakan bahwa ekstrak etanol daun *S. nigrum* dapat menghambat proliferasi sel kanker payudara. Lin *et al.* (2007) melaporkan bahwa ekstrak etanol ranti pada dosis tinggi (2 dan 5

mg/mL) dapat menginduksi apoptosis sel kanker hati HepG2 melalui peningkatan ekspresi pJNK dan Bax, pelepasan cytochrome c dan aktivasi caspase. Hasil penelitian Koduru *et al.* (2007) senyawa alkaloid tomatidin dan solasodin hasil isolasi dari tanaman *S. aculeastrum* (satu genus dengan ranti hitam) dapat menghambat line sel kanker HeLa dengan mengganggu siklus sel pada fase G_0/G_1 . Kartika *et al.* (2014) melaporkan ekstrak buah bawang hutan (*Scrodocarpus borneensis* Becc) mengandung senyawa alkaloid dehydroscrodocarpin β yang menghambat pertumbuhan sel kanker leukemia L_{1210} .

Hasil penelitian Simorangkir *et al.* (2016) telah berhasil mengisolasi senyawa alkaloid β -solanin ($C_{39}H_{63}NO_{11}$) dari ekstrak etanol buah ranti hitam yang bersifat sangat toksik terhadap larva udang *Artemia salina* L melalui metode *Brine Shrimp Lethality Test* (BSLT). Aktivitas antikanker ekstrak etanol buah ranti hitam (*S. blumei* Nees ex Blume) terhadap sel leukemia L_{1210} kemungkinan disebabkan oleh aktivitas senyawa alkaloid β -solanin ($C_{39}H_{63}NO_{11}$) yang terkandung dalam ekstrak etanol buah ranti hitam.

KESIMPULAN

Ekstrak etanol buah ranti hitam (*S. blumei* Nees ex Blume) mempunyai aktivitas antikanker terhadap sel leukemia L_{1210} dengan nilai penghambatan pertumbuhan sel leukemia L_{1210} (IC_{50}) sebesar $14,88 \mu\text{g/mL}$ (aktif). Metabolit sekunder pada ekstrak etanol buah ranti hitam berpotensi sebagai alternatif obat antikanker leukemia alami.

Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada staf peneliti dan teknisi Lab. Kimia Bahan Alam, Pusat Penelitian Bioteknologi-LIPI atas bantuan selama pelaksanaan penelitian ini, juga kepada ibu Ermin Winarno (PAIR-BATAN, Jakarta) untuk bantuannya selama pengujian sel leukemia.

DAFTAR PUSTAKA

- Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K. & Walter, P. (1994). *Molecular Biology of the Cell*. Garland Publishing Inc. New York.
- An, L., Tang, J.T., Liu, X.M. & Gao, N.N. (2006). Review about mechanisms of anti-cancer of *Solanum nigrum*. *China Journal Of Chinese Materia Medica*. 31(15): 1225-1226.
- Atanu, F.O., Ebiloma, U.G. & Ajayi, E.I. (2011). A review of the pharmacological aspects of *Solanum nigrum* Linn. *Biotechnology and Molecular Biology Reviews*. 6(1): 1-8.
- Bauguess, C.T., Lee, Y.Y., Kosh, J.W. & Wynn, J.E., (1981). Comparison of quantitation methods for L_{1210} cell populations and evaluation of selected cytotoxic agents in leukemic mice. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 70(1): 46-48.

- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. (1995). *Farmakope Indonesia*. Edisi IV. Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan: Jakarta.
- Fowler, M.W. (1983). Commercial application and economic aspect of mass plant culture. Di dalam: Mantell SH, Smith H. *Plant Biotechnology*. Cambridge University Press: England.
- Istiaji, R.P. (2012). CRC Farmasi UGM-Leunca (*Solanum nigrum* L.) http://www.crc.farmasi.ugm.ac.id/?page_id=2339, diakses tanggal 24/03/2012.
- Kartika, R., Barus, T., Surbakti, R. & Simanjuntak, P. (2014). Structure characterization of alkaloid scorodocarpines derivative from fruits of *Scorodocarpus borneensis* Becc (Olacaceae). *Asian Journal of Chemistry*. 26(18): 6047-6049.
- Koduru, S., Grierson, D.S., Van de Venter, M. & Afolayan, A.J. (2007). Anticancer activity of steroid alkaloids isolated from *Solanum aculeastrum*. *Pharmaceutical Biology*. 45(8): 613-618.
- Lin, H.M., Tseng, H.C., Wang, C.J., Chyau, C.C., Liao, K.K., Peng, P.L. & Chou, F.P. (2007). Induction of autophagy and apoptosis by the extract of *Solanum nigrum* Linn in HepG2 cells. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 55(9): 3620-3628.
- National Cancer Institute. (2008). *Drug Approved for Leukimia*. <http://www.cancer.gov/cancertopics/druginfo/leukimia>. Diakses 04 Mei 2013
- Saíz-Urra, L., Pérez-Castillo, Y., Pérez González, M., Molina Ruiz, R., Cordeiro, M.N.D.S., Rodríguez-Borges, J.E. & García-Mera, X. (2009). Theoretical prediction of antiproliferative activity against murine leukemia tumor cell line (L1210). 3D-morse descriptor and its application in computational chemistry. *Molecular Informatics*. 28(1): 98-110.
- Simorangkir, M. (2017). *Proses Isolasi Ekstrak Daun Ranti Hitam (Solanum blumei Nees ex Blume) dan Komposisinya Yang Mengandung Zat Aktif Imunostimulan*. Permohonan Paten Nomor P00201507743, Direktorat Paten, DTLST dan RD, Direktorat Jenderal Hak Kekayaan Intelektual, Kemenkumham RI.
- Simorangkir, M., Barus, T., Surbakti, R. & Simanjuntak, P. (2016). Isolation and toxicity of steroidal alkaloid glycoside from fruits of ranti hitam (*Solanum blumei* Nees ex Blume). *Asian Journal of Chemistry*. 28(1): 203-206.
- Simorangkir, M., Ribu, S., Tonel, B. & Simanjuntak, P. (2013). Analisis Fitokimia Metabolit Sekunder Ekstrak Daun dan Buah *Solanum blumei* Nees ex Blume Lokal. *Prosiding Seminar Nasional Kimia*. Medan, 6 September 2013, pp. 303-311.
- Suffness, M. & Pezzuto, J.M. (1990). Assays related to cancer drug discovery. *Methods in plant biochemistry: assays for bioactivity*. 6: 71-133.
- Torre, L.A., Bray, F., Siegel, R.L., Ferlay, J., Lortet-Tieulent, J. & Jemal, A. (2015). Global cancer statistics, 2012. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 65(2): 87-108.
- Yuan, F., Chen, D.Z., Liu, K., Sepkovic, D.W., Bradlow, H.L. & Auburn, K. (1999). Anti-estrogenic activities of indole-3-carbinol in cervical cells: implication for prevention of cervical cancer. *Anticancer research*. 19(3A): 1673-1680.
- Ziyin, S. & Zelin, C. (1994). *Traditional Chinese Medicine*. The Commercial Press: Hongkong.