



Artikel Review

Potensi Aktivitas Sitotoksik Belimbing Wuluh (*Averrhoa bilimbi* L.)
Pada Sel Kanker

(Potential Cytotoxic Activity of Belimbing Wuluh (*Averrhoa bilimbi* L.) on Cancer
Cells)

Widyaningrum Utami*, Elisa Br. Saragih, Merilla Andini

Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro, Semarang, 50275

Info Artikel	Abstrak
<p>Submitted: 11/09/2023 Revised : 02/10/2023 Accepted : 22/10/2023 Published : 31/10/2023</p> <p>Corresponding author*): widyaningrumutami@lecturer.undip.ac.id</p>	<p>Kemoterapi merupakan pengobatan yang efektif digunakan untuk terapi berbagai jenis sel kanker namun memiliki banyak efek samping. Belimbing wuluh (<i>Averrhoa bilimbi</i> L.) merupakan alternatif tanaman obat digunakan untuk pengobatan tradisional seperti antibakteri, antivirus, dan antikanker. <i>A. bilimbi</i> memiliki kandungan fenolik yang tinggi yang diduga memiliki aktivitas sitotoksik. Tujuan dari review ini adalah untuk mengetahui potensi <i>Averrhoa bilimbi</i> L sebagai agen antikanker. Pencarian literatur dilakukan dengan melalui database online Google Scholar dan PubMed tahun 2011-2022. Senyawa aktif yang diduga memiliki efek antikanker pada belimbing wuluh yaitu squalene dan asam protocatechuic. Beberapa ekstrak etanol belimbing wuluh terbukti berpotensi sebagai agen antikanker secara <i>in vitro</i> dengan kategori sitotoksik sedang ($IC_{50} = 21 \mu\text{g/mL} - 200 \mu\text{g/mL}$) pada sel kanker serviks (sel HeLa), sel kanker payudara MCF-7, dan sel kanker payudara non hormonal (MDA-MB-23). Sedangkan secara <i>in vivo</i>, <i>Averrhoa bilimbi</i> L. terbukti memiliki aktivitas antikanker sebagai antilimfoma pada mencit albino Swiss yang diinduksi DAL (<i>Dalton's asites Lymphoma</i>) dan potensi apoptogenik yang signifikan terhadap sel EAC (<i>Ehrlich ascites carcinoma</i>) tikus. Maka dari itu, kajian ini menunjukkan potensi aktivitas <i>Averrhoa bilimbi</i> L. sebagai antikanker.</p> <p>Kata Kunci: <i>Averrhoa bilimbi</i> L, sitotoksitas, antikanker, <i>in vitro</i>, <i>in vivo</i></p>

1. PENDAHULUAN

Kanker menduduki peringkat tertinggi sebagai penyebab utama kematian di setiap negara di dunia. Berdasarkan data The Global Burden of Cancer (GLOBOCAN) tahun 2020 menunjukkan bahwa terdapat 19,3 juta kasus kanker baru dan 10,0 juta kematian akibat kanker terjadi pada tahun 2020 di dunia. Pada tahun 2040, GLOBOCAN memperkirakan akan terjadi peningkatan sebesar 47% menjadi 28.4 juta kasus kanker baru. Prevalensi kanker tertinggi di dunia yaitu kanker payudara dengan perkiraan 2,3 juta kasus baru (11,7%), diikuti oleh kanker paru-paru (11,4%), kolorektal (10,0%), prostat (7,3%), dan lambung (5,6%) dengan tingkat kematian paling tinggi masih didominasi oleh kanker paru (Sung H et al, 2021).

Berbagai modal terapi seperti kemoterapi, terapi radiasi, atau pembedahan digunakan untuk terapi kanker dengan tujuan untuk menghancurkan sel kanker tanpa membunuh sel normal (Huang et al., 2017; Khan et al., 2020). Kemoterapi adalah penggunaan bahan kimia atau obat untuk membunuh sel kanker, dan efeknya bersifat sistemik (Huang et al., 2017). Namun, penggunaan kemoterapi umumnya dikaitkan dengan kejadian efek samping dan toksisitas (Khan et al., 2020). Umumnya, sebagian besar obat kemoterapi memiliki mekanisme menghambat pada sel yang membelah dengan cepat, salah satunya adalah sumsum tulang, saluran pencernaan, folikel rambut. Sehingga toksisitas yang terkait dengan agen kemoterapi yaitu myelosupresant, mucositis, mual, muntah, diare, alopecia, kelelahan, kemandulan, infertilitas (Amjad MT et al., 2023).

WHO memperkirakan bahwa 80% penduduk dunia menggunakan metode pengobatan tradisional dalam terapi berbagai penyakit karena relatif aman, tidak beracun, dan mudah didapat (Khan et al., 2020). Sebanyak 50-60% pasien kanker di Amerika Serikat menggunakan obat yang berasal dari bahan alam sebagai pengobatan komplementer dan alternatif terapi (Janarthanan & Muthu, 2020). Bahan alam merupakan salah satu sumber senyawa antikanker (Huang et al., 2017). Salah satu tanaman obat yang diduga memiliki potensi sebagai agen antikanker yaitu *Averrhoa bilimbi* L. (Setyawan et al., 2021). Penelitian (Suluvoy, 2017), menyatakan bahwa *Averrhoa bilimbi* L. memiliki kadar senyawa fenolik total yang tinggi pada konsentrasi 209,25 GAE mg/g. Kandungan vitamin C dan kadar total fenol *A.bilimbi* lebih tinggi dibandingkan *Averrhoa dolicoarpa* dan *Averrhoa leucopetala* (Damayanti et al., 2020). Kehadiran senyawa fenolik rupanya menjelaskan aktivitas antioksidan tanaman. Antioksidan adalah senyawa yang berinteraksi dengan menetralkan radikal bebas, sehingga menyebabkan kerusakan sel. Stres oksidatif memiliki pengaruh besar pada anatomi, fisiologi, dan penyakit manusia seperti penyakit kardiovaskular, diabetes, kondisi peradangan, penuaan dan kanker (Precious, 2012). Selain adanya senyawa fenolik, senyawa lain yang

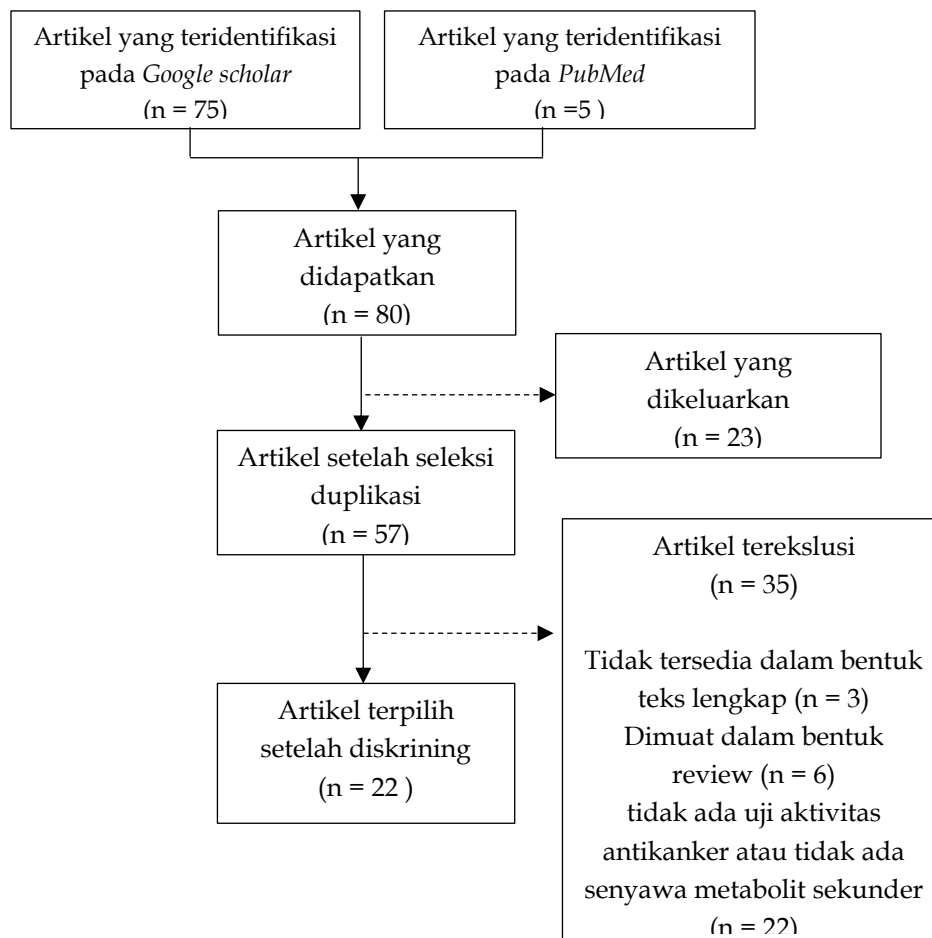
terkandung dalam *Averrhoa bilimbi* L. antara lain alkaloid, saponin, tanin, flavonoid, dan triterpenoid (Kumar, 2013). Senyawa-senyawa tersebut juga memiliki berbagai manfaat, seperti antiinflamasi, antibakteri, antioksidan, antikanker (Kumar, 2013).

Beberapa penelitian terbaru melaporkan kandungan senyawa fitokimia dan aktivitas ekstrak *Averrhoa bilimbi* L. terutama sebagai agen antikanker. Namun belum dilakukan tinjauan yang komprehensif dan mendalam untuk mengkaji pemanfaatan ekstrak *Averrhoa bilimbi* L. dalam pengobatan kanker.

2. METODE

Strategi Pencarian Literatur

Penelitian ini menggunakan sumber data primer dari research article terkait. Pencarian dilakukan melalui database online Google Scholar dan PubMed yang diterbitkan dalam jurnal bereputasi dari tahun 2011 hingga 2021. Kata kunci yang digunakan yaitu "*Anticancer*", "*Averrhoa bilimbi* L.", "*Phytochemical constituent*" AND "*Cytotoxicity*". Pencarian mengarah pada identifikasi 75 artikel dari Google Scholar dan lima dari PubMed. Artikel diseleksi berdasarkan kriteria berupa: (a) artikel diterbitkan pada tahun 2011 hingga 2021; (b) Artikel tersedia dalam bentuk teks lengkap; dan total artikel terpilih yang telah memenuhi kriteria sebanyak 22 artikel. Adapun alur pencarian literatur pada penelitian ini dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Alur pencarian literatur

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

3.1 *Averrhoa bilimbi* L.

Averrhoa bilimbi L. adalah tanaman yang berasal dari Asia Tenggara, yaitu Malaysia Barat dan Maluku Indonesia. Tanaman ini dibudidayakan di Malaysia, Indonesia, Filipina, Thailand, Bangladesh, Myanmar, Singapura, Sri Lanka, China, Vietnam, India serta meluas hingga ke negara lain seperti Amerika Serikat, Argentina, Australia, Brazil, Kolombia, Ekuador, Jamaika, Puerto Rico, Tanzania dan Trinidad dan Tobago (Rahman et al., 2013; Saini, 2016). Nama lokal *Averrhoa bilimbi* L. antara lain Belembu atau Beleburi. Nama lain *Averrhoa bilimbi* L. yang biasa dikenal sesuai negara tempat tumbuhnya yaitu Bilimbi, Cucumber Tree, Sorrel Tree, Pickle Tree (Inggris); Kamias, Camias, Pias (Filipina); Taling Pling (Thailand); Huangguashu (China); Bilimbim, Biri-biri, Limao de Caiena, Azedinha (Brazil); Vilimbipuli, Irumpanpuli, Bilimbi (India); Khetay (Vietnam); Bilimbingbuluh, Belimbingasam (Malaysia) (Hasanuzzaman et al., 2013; Saini, 2016).

Averrhoa bilimbi L. tumbuh dengan ketinggian mencapai 3-15 m dengan batang bercabang (Gambar 2). *Averrhoa bilimbi* L. memiliki daun majemuk (imparipinnate) yang tersusun selang-seling, helai daunnya berjumlah 20-40 dengan bentuk lonjong dan ujungnya lancip, pangkal daun bulat, permukaan atas daun berwarna hijau muda, permukaan bawah daun berwarna hijau tua dengan panjang 3-10 cm dan lebar 2-2,5 cm. Bunganya terdapat di batang bagian bawah hingga ke batang bagian atas, beraroma khas, ukurannya kecil dengan panjang 1-1,5 cm, mahkota bunga berwarna ungu yang melekat pada 5 kelopak. Buahnya berbentuk silindris dan biasanya bersudut 5 dengan panjang 4-10 cm, berwarna hijau dan semakin menguning ketika mulai matang, kulit buahnya mengkilap dengan struktur daging buah yang renyah dan rasanya asam. Bijinya berjumlah 3-15 biji berbentuk lempengan pipih dengan lebar 0,5 cm, licin, dan berwarna cokelat muda (Evizal, 2013).



Gambar 2. *Averrhoa bilimbi* L. (Dangat et al., 2014)

3.2 Klasifikasi ilmiah tanaman *Averrhoa bilimbi* Linn (Saini, 2016)

Kingdom	: Plantae
Sub kingdom:	Tracheobionta
Super divisi	: Spermatophyta
Divisi	: Magnoliophyta
Kelas	: Magnoliopsida
Ordo	: Geraniales
Famili	: Oxalidaceae
Genus	: Averrhoa
Spesies	: <i>Averrhoa bilimbi</i> L.

3.3 Etnomedisin *Averrhoa bilimbi* Linn

Averrhoa bilimbi Linn. merupakan salah satu tanaman obat penting di banyak negara tropis dan subtropis di dunia yang telah banyak digunakan dalam pengobatan tradisional (Alhassan & Ahmed, 2016). *Averrhoa bilimbi* L. telah dimanfaatkan secara turun-temurun (tradisional) oleh masyarakat untuk mengobati berbagai penyakit terutama sebagai agen antidiabetes, antihipertensi, dan antimikroba (Alhassan & Ahmed, 2016; Saini, 2016). Infusa dan rebusan daunnya digunakan sebagai antibakteri, antiscorbutic, astringent, obat postpartum, demam, radang rektum, dan diabetes (Saini, 2016). Pasta daunnya digunakan untuk pengobatan gatal-gatal, bisul, kulit beruntusan, gigitan binatang berbisa, reumatik, batuk, pilek, gondongan dan sifilis (Saini, 2016). Parutan buahnya yang diolah dengan penambahan sedikit garam jika dioles pada wajah, dapat mengobati jerawat. Jus buahnya digunakan dalam pengobatan penyakit kudis, kolik empedu, batuk rejan, hipertensi, obesitas dan diabetes (Saini, 2016). Kegunaan lain dari *Averrhoa bilimbi* L. antara lain menghilangkan noda kain, mengatasi bau amis, memperbaiki kilap barang yang terbuat dari kuningan, serta sebagai minuman pendingin dari jus buahnya yang diawetkan (Nakhil et al., 2019; Hasanuzzaman et al., 2013). Banyak penelitian secara *in vitro* dan *in vivo* (hewan) telah dilakukan pada daun dan buah *Averrhoa bilimbi* L. membuktikan berbagai macam aktivitasnya seperti antidiabetes, antihipertensi, antitrombotik, hipolipidemik, hepatoprotektif, sitotoksik, antimikroba, penyembuhan luka, anthelmintik, dan antioksidan (Alhassan & Ahmed, 2016). Aktivitas farmakologis dari *Averrhoa bilimbi* L. tersebut karena adanya kandungan saponin, tanin, fenolik, dan flavonoidnya (Jagadish Kumar et al., 2016).

3.4 Kandungan fitokimia *Averrhoa bilimbi* Linn

Kandungan senyawa fitokimia berdasarkan skrining awal dari tanaman *Averrhoa bilimbi* L. antara lain alkaloid, saponin, tanin, flavonoid, fenol, steroid, triterpenoid, karbohidrat dan glikosida (Kumar et al., 2013). Senyawa-senyawa tersebut memiliki

berbagai manfaat. Alkaloid memiliki aktivitas farmakologis sebagai antikanker, antivirus dan antibakteri (Othman et al., 2019). Tanin digunakan sebagai antibakteri dengan menonaktifkan enzim bakteri (Andayani et al., 2014). Saponin memiliki aktivitas farmakologis sebagai imunomodulator, antiinflamasi, antivirus, antioksidan, dan antikarsinogen. Flavonoid sebagai antibakteri dengan menghambat metabolisme sel bakteri dan dapat bertindak untuk menurunkan kadar kolesterol total dan mencegah hiperkolesterolemia (Saraswati, 2018). Senyawa fenolik memiliki aktivitas farmakologi seperti antibakteri, antiinflamasi, antivirus, antioksidan, dan antikanker (Saputra, 2016). Senyawa triterpenoid berperan sebagai antiinflamasi dengan menghambat mediator inflamasi (Hasim et al., 2019). Penelitian (Suluvoy & Berlin Grace, 2017) juga menyatakan bahwa *Averrhoa bilimbi* L. memiliki kadar total senyawa fenolik yang tinggi yaitu pada konsentrasi 209,25 GAE mg/g. Senyawa fenolik dalam tanaman berperan sebagai antioksidan. Antioksidan adalah senyawa yang berinteraksi dengan menetralkan radikal bebas, sehingga menyebabkan kerusakan sel. Penyakit yang terkait dengan stress oksidatif salah satunya adalah kanker (Precious et al., 2012).

Sementara itu analisis senyawa aktif biologis spesifik dilakukan oleh (Suluvoy & Berlin Grace, 2017) dengan GC-MS. Suluvoy & Berlin Grace, 2017 mengidentifikasi adanya 10 senyawa utama dari *A. bilimbi* L. yaitu 4H-pyran-4-one, 2,3-dihydro-3,5-dihydroxy-6-methyl, hexadecanoic acid, squalene, erucic acid, oleic acid, chimanine D, boronic acid, 5-hydroxymethyl furfural, 2-deoxy-D-galactose, mannitol, desulphosinigrin, methyl pyroglutamate. Dari 10 senyawa aktif tersebut, senyawa yang memiliki aktifitas terhadap sel kanker yaitu Squalene. Squalene terbukti efektif sebagai terapi pencegahan dari kanker kolon (Suluvoy & Berlin Grace, 2017). Selain itu penelitian (Chauhan et al., 2016) mengenai evaluasi efek apoptogenic ekstrak *A. bilimbi*, juga melakukan analisis fitokimia ekstrak buah *A. bilimbi* L. dengan LC-MS dan FT-IR menunjukkan bahwa asam protocatechuic merupakan komponen dominan yang terdapat dalam ekstrak buah *A. bilimbi* L.

3.5 Uji Aktivitas Antikanker *Averrhoa bilimbi* linn

Tabel 1 menunjukkan berbagai penelitian dalam uji aktivitas antikanker dari *Averrhoa bilimbi* linn secara *in vitro* dan *in vivo*. Berdasarkan penelitian (Yan & Rahmat, 2017) ekstrak metanol buah belimbing wuluh secara signifikan (IC_{50} :70 μ g/ml) menghambat pertumbuhan *human cervical cancer cell line* (HeLa) secara *in vitro* dengan metode MTS assay. Pada penelitian tersebut menyebutkan bahwa aktivitas sitotoksik belimbing wuluh disebabkan oleh penghambatan pertumbuhan dan induksi apoptosis yang dimediasi oleh penghentian siklus sel di G0/G1 dan bukan akibat nekrosis (Yan & Rahmat, 2017). Hal ini terjadi karena adanya pelepasan sitokrom c ditambah dengan peningkatan regulasi protein pro-apoptosis caspase-3/7, caspase-9, p53 dan Bax disertai dengan

penurunan regulasi protein anti-apoptosis Bcl-2 menyiratkan bahwa belimbing wuluh menginduksi jalur apoptosis mitokondria yang dimediasi p53 di HeLa (Wu et al., 2005). Penelitian tersebut juga menyebutkan bahwa tidak ada efek sitotoksik yang ditemukan pada sel normal Chang Liver (*human non-malignant cell line; ATCC CCL-13*). Berdasarkan penelitian tersebut, belimbing wuluh dapat digunakan sebagai agen kemoprevensi dan antikanker yang jauh lebih aman karena tidak bersifat sitotoksik terhadap sel normal (Yan & Rahmat, 2017).

Tabel 1. Penelitian uji aktivitas antikanker belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi* linn)

Metode Ekstraksi (Sitasi)	Bagian tanaman	Metode uji sitotoksitas	Kultur Sel	IC ₅₀ (µg/ml)	Referensi
Etanol	Buah	MTS Assay	Sel HeLa (sel kanker serviks ATCC CCL-2):	70	(Yan & Rahmat, 2017)
Etanol	Buah	MTS Assay	Sel MDA-MB-231 (sel kanker payudara)	90 ± 3,4	(Yan & Asmah, 2017)
Metanol	Buah	MTT assay	sel MCF-7 (sel kanker payudara) :	154.9	(Nair et al., 2016)
Etanol	Daun	MTT assay	sel MCF-7 (sel kanker payudara)	668	(Nair et al., 2016)
Etanol	Daun	MTT Assay	Sel T47D (sel kanker payudara) Sel WiDr (sel kanker kolon) Sel HeLa (sel kanker servik)	805.0±4.3 1406.3±3.9 3000.7±3.1	(Arifianti et al., 2014)
Metanol	Buah	Sel DAL (<i>Dalton's asites Lymphoma</i>) pada tikus albino swiss	Aktivitas anti limfoma tikus menormalkan parameter hematologi sel darah putih, sel darah merah dan hemoglobin <i>MTT assay</i> persen inhibisi 97.96% untuk 250 µg ekstrak buah belimbing wuluh	-	(Jagadish Kumar et al., 2016)

Metanol	Buah	sel EAC (<i>Ehrlich ascites carcinoma</i>) pada tikus albino swiss	Ekstrak dengan dosis 100 mg/kgBB bersifat sitotoksik terhadap sel dengan sekitar 73% penghambatan pertumbuhan Penurunan volume tumor sebesar 65%.	-	(Chauhan <i>et al.</i> , 2016)
---------	------	---	--	---	--------------------------------

Studi oleh (S. W. Yan & Asmah, 2017) mengevaluasi efek sitotoksik belimbing wuluh pada lini sel kanker payudara manusia yang tidak bergantung pada hormon yaitu MDA-MB-231. Hasil penelitian tersebut menunjukkan ekstrak etanol buah belimbing wuluh mampu menginduksi sitotoksitas pada sel MDA-MB-231 dengan nilai $IC_{50} 90 \pm 3,46 \mu\text{g/ml}$. Aktivitas sitotoksik belimbing wuluh kemungkinan disebabkan oleh induksi apoptosis yang dimediasi oleh penghentian siklus sel di pos G0/G1. Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa induksi apoptosis oleh belimbing wuluh pada MDA-MB-231 melibatkan peningkatan regulasi Bax dan penurunan regulasi Bcl-2 dalam jalur independen p53. Serta karena adanya mekanisme apoptosis pada MDA MB-231 yang diprakarsai oleh mitokondria (Yan & Asmah, 2017).

Penelitian (Arifianti *et al.*, 2014) berpotensi sebagai agen sitotoksik spesifik terhadap sel kanker payudara dengan nilai IC_{50} ekstrak etanol daun *Averrhoa bilimbi* linn yaitu $805.05 \pm 4.37 \mu\text{g/ml}$. Namun, pada jenis sel kanker usus besar (WiDr) dan sel kanker serviks (HeLa) tidak ada respon inhibisi jumlah pertumbuhan selnya. Syarat minimal (Meyer *et al.*, 1982) terkait kadar ekstrak yang dinyatakan memiliki kemampuan sitotoksik adalah nilai IC_{50} sebesar 1000 g/ml berdasarkan nilai acuan yang digunakan.

Menurut kriteria *National Cancer Institute and GERAN protocol*, ekstrak dengan $IC_{50} \leq 20 \mu\text{g/mL}$ = sangat sitotoksik, IC_{50} berkisar antara 21 dan 200 $\mu\text{g/mL}$ = sitotoksik sedang, IC_{50} berkisar antara 201 dan 500 $\mu\text{g/mL}$ = sitotoksik lemah, dan $IC_{50} > 501 \mu\text{g/mL}$ = tidak ada sitotoksitas (Nguyen *et al.*, 2020). Berdasarkan nilai IC_{50} , pada ekstrak etanol buah belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi* linn) memiliki potensi sitotoksitas sedang terhadap Sel HeLa (sel kanker serviks ATCC CCL-2) dan sel MDA-MB-231 (sel kanker payudara) sedangkan pada ekstrak etanol daun belimbing wuluh tidak ada sitotoksitas terhadap sel Sel T47D (sel kanker payudara), Sel WiDr (sel kanker kolon), dan Sel HeLa (sel kanker servik).

Dalton Ascites lymphoma (DAL) adalah sel penyebab kanker, yang meningkatkan sel tumor di rongga peritoneum dan tubuh organisme secara maksimal hingga dapat menyebabkan kematian. Pada uji secara *in vivo* 5 kelompok mencit *Swiss Albino* diberikan perlakuan secara intraperitoneal dengan menginjeksikan DAL sebanyak 1.5×10^6

sel/tikus selama 14 hari. Masing-masing kelompok terdiri dari 6 ekor tikus. Kelompok I sebagai kontrol normal, kelompok II kontrol sel tumor DAL, kelompok III dan IV diberikan ekstrak metanol *A. bilimbi* dengan dosis 10 mg/kgBB dan 20 mg/kgBB, sedangkan kelompok 5 diberikan obat standar metotreksat dosis 3.5 mg/kgBB. Ekstrak metanol buah *Averrhoa bilimbi* L. menunjukkan aktivitas anti limfoma yang menjanjikan pada tikus *swiss albino* (Jagadish Kumar et al., 2016). Pemberian *A. bilimbi* dapat menormalkan parameter hematologi secara signifikan (**P <0,01) dengan menurunkan kadar sel darah putih yang tinggi, meningkatkan kadar sel darah merah dan jumlah hemoglobin bila dibandingkan dengan mencit kontrol DAL. Kelompok mencit yang diberi ekstrak metanol buah *Averrhoa bilimbi* L. menghasilkan penurunan berat badan yang signifikan (P <0,01) bila dibandingkan dengan kontrol. Selain itu pada uji Pada uji *in vitro* diukur dengan uji MTT dan ditemukan 97,96% penghambatan untuk 250 µg ekstrak buah. Maka, ekstrak etanol buah *Averrhoa bilimbi* L. menunjukkan penghambatan pertumbuhan tumor sel DAL (Jagadish Kumar et al., 2016).

Ekstrak metanol buah *Averrhoa bilimbi* L. dengan dosis 100 mg/kgBB secara signifikan bersifat sitotoksik terhadap sel EAC (*Ehrlich ascites carcinoma*) pada tikus dengan 73% penghambatan pertumbuhan pada hari ke 12 (Chauhan et al., 2016). Sel EAC merupakan salah satu sel tumor eksperimental yang paling umum digunakan untuk pemodelan karena menyerupai tumor manusia yang tidak berdiferensiasi dan memiliki tingkat pertumbuhan yang cepat. Cairan asites adalah sumber nutrisi langsung untuk sel tumor (Ozaslan et al., 2011). Ekstrak ini secara nyata menurunkan volume tumor sel EAC sebesar 65%. Fragmentasi DNA adalah salah satu ciri khas apoptosis yang dapat menjadi jalur apoptosis yang diinduksi oleh ekstrak. Pafa fragmentasi DNA, sel yang diberikan ekstrak kemudian dilakukan analisis FACS (*fluorescence-activated cell sorting*) menunjukkan bahwa penghentian pertumbuhan terjadi pada fase G0 /G1. Analisis RT-PCR menunjukkan penurunan tingkat rasio Bcl-2/Bax pada sel uji dibandingkan dengan sel control (Chauhan et al., 2016). Bcl-2/Bax merupakan protein pro-apoptosis dan anti-apoptosis di sitoplasma. Induksi Bax menyebabkan kematian sel jalur apoptosis mitokondria (Khodapasand et al., 2015).

4. KESIMPULAN

Penelitian menunjukkan ekstrak etanol buah belimbing wuluh berpotensi sebagai agen antikanker secara *in vitro* pada sel kanker serviks (sel HeLa), sel sel kanker payudara non hormonal (MDA-MB-23), sel kanker payudara (T47D). Sedangkan secara *in vivo*, *Averrhoa bilimbi* L. memiliki aktivitas anti-limfoma ekstrak terhadap tikus albino Swiss yang diinduksi garis sel DAL (*Dalton's asites Lymphoma*) dan potensi apoptogenik yang signifikan terhadap sel EAC (*Ehrlich ascites carcinoma*).

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro yang telah mendukung dalam penulisan review artikel ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Alhassan, A., & Ahmed, Q. (2016). *Averrhoa bilimbi* Linn.: A review of its ethnomedicinal uses, phytochemistry, and pharmacology. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*, 8(4), 265–271. <https://doi.org/10.4103/0975-7406.199342>
- Amjad MT, Chidharla A, Kasi A. Cancer Chemotherapy. (2023). In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564367/>
- Andayani R, Santi C, Iga K. (2014). Pengaruh ekstrak buah belimbing wuluh (*Averrhoa Bilimbi*) terhadap interaksi *Streptococcus Sanguinis* dan *Streptococcus Mutans* secara in vitro. *Cakradonya Dent Journal*, 6(2):678-744.
- Arifianti, L., Santosa, M. H., & Sukardiman. (2014). Potensi Sitotoksik Ekstrak Etanol Daun *Averrhoa bilimbi* L. terhadap Beberapa Sel Kanker Secara In Vitro. *E-Journal Planta Husada*, 2(2), 5–8.
- Behranvand N, Nasri F, Zolfaghari Emameh R, Khani P, Hosseini A, Garssen J, Falak R. (2022). Chemotherapy: a double-edged sword in cancer treatment. *Cancer Immunol Immunother*. 1(3):507-526. <https://doi.org/10.1007/s00262-021-03013-3>.
- Chauhan, J. B., Balaji, K. S., Jayarama, S., & Kapfo, W. (2016). Evaluation of apoptogenic effects of *Averrhoa bilimbi* extract on ehrlich ascites carcinoma bearing mice. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 9(12), 348–352. <https://doi.org/10.22159/ajpcr.2016.v9s3.14438>
- Damayanti, F., Astuti, I. P., Zulkarnaen, R. N., & Sunarti, S. (2020). Nutritional contents and the utilization of Indonesian native starfruits: *Averrhoa dolicoarpa* and *a. leucopetala*. *Biodiversitas*, 21(4), 1303–1309. <https://doi.org/10.13057/biodiv/d210405>
- Dangat, B. T., Shinde, A. A., Jagtap, D. N., Desai, V. R., Shinde, P. B., & Gurav, R. V. (2014). Mineral analysis of *Averrhoa bilimbi* L. - A potential fruit. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 7(3), 150–151.
- Evizal, R., 2013. *Tanaman Rempah dan Fitofarmaka*. Lampung: Penerbit Lembaga Penelitian Universitas Lampung.
- Hasanuzzaman, M., Md. Ramjan, A., Marjan, H., Sourov, K., Mohammad, SI. (2013). Evaluation of Total Phenolic Content, Free Radical Scavenging Activity and Phytochemical Screening of Different Extracts of *Averrhoa bilimbi* (fruits). *International Current Pharmaceutical Journal*, 2(4):92-96.

- Hasim Y A, Dimas A, Didah N F. (2019). Ekstrak etanol daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi*) sebagai antioksidan dan antiinflamasi. *J. Aplikasi Teknologi Pangan*, 8(3), 86-93.
- Huang, C. Y., Ju, D. T., Chang, C. F., Muralidhar Reddy, P., & Velmurugan, B. K. (2017). A review on the effects of current chemotherapy drugs and natural agents in treating non-small cell lung cancer. *BioMedicine*, 7(4), 12-23. <https://doi.org/10.1051/bmcdn/2017070423>
- Jagadish Kumar, S., Shaji, S., & Berlin Grace, V. M. (2016). Anti-lymphoma activity of *Averrhoa bilimbi* fruit extract in swiss albino mice. *Asian Journal of Pharmaceutics*, 10(2), S183-S188.
- Kumar K A S K, Gousia, Anupama M J, Naveena Lavanya Latha. (2013). A review on phytochemical constituents and biological assays of *Averrhoa Bilimbi*. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 3(4):136-139.
- Khan, T., Ali, M., Khan, A., Nisar, P., Jan, S. A., Afridi, S., & Shinwari, Z. K. (2020). Anticancer plants: A review of the active phytochemicals, applications in animal models, and regulatory aspects. *Biomolecules*, 10(1). <https://doi.org/10.3390/biom10010047>
- Mans, Dennis RA. (2016). "Nature, Green in Leaf and Stem". Research on Plants with Medicinal Properties in Suriname. *Clinical and Medical Investigations*, 2(1):1-10.
- Meyer, BN, Ferrigni, NR, Putnam, JE, Jacobsen, LB, Nichols, DE, McLaughlin JL. (1982). Brine Shrimp: A Convenient General Bioassay for Active Plant Constituents. *Planta Medica*. 45(5), 31-34
- Nakhil, U., Isabella, MS., Nugrahani, HP., Heni, L. (2019). Gel Ekstrak Belimbing Wuluh (*Averrhoa bilimbi*) untuk Stomatitis Aftosa Rekuren. *Jurnal Farmasi Sains dan Praktis (JFSP)*, 5(2):69-77.
- Nguyen, N. H., Ta, Q. T. H., Pham, Q. T., Luong, T. N. H., Van Trung Phung, T., Duong, H.-H., & Vo, V. G. (2020). Anticancer Activity of Novel Plant Extracts. *Molecules*, 25(2912), 1-16.
- Othman L, Ahmad S, Roula M A M. (2019). Antimicrobial activity of polyphenols and alkaloids in Middle Eastern plants *Front. Microbiol*, 10(911): 1-28.
- Precious LAA, Coren JPA, Celestine LA, Mary RMA, Janina CEC, Rheinmark LSS, Adelina PA, Citadel AP. (2012). Topical administration of *Averrhoa bilimbi* Linn. Leaves crude extract prevents UVB-induced oxidative damage in albino mice. *The Steth*, 6:29-41.
- Rahman, MM., Md. Razibul, H., Md. Anayet, H., Mohammad, AA., Ayan, S., Adnan, M. (2013). Comparative Assessment on In Vitro Antioxidant Activities of Ethanol Extracts of *Averrhoa bilimbi*, *Gymnema sylvestre* and *Capsicum frutescens*. *Pharmacognosy Research*, 6(1):36-41.

- Saini, S. (2016). A Review on Phytochemistry and Pharmacology of *Averrhoa bilimbi* Linn. *International Education & Research Journal*, 2(1):71-76.
- Saputra O, Nur A. (2016). Khasiat belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi* L.) terhadap penyembuhan acne vulgaris. *Medical Journal of Lampung University*, 5(1), 76-80.
- Saraswati R A, Endang S. (2018). Potensi tanaman belimbing wuluh (*Averrhoa Bilimbi*) Terhadap Beberapa Penyakit Pada Sistem Cardiovascular. *Proceeding of National Seminar of Biology and Science Education III Surakarta*.
- Setyawan H. Y, Sukardiu S dan Nareswari B. F. (2021). The phytochemical potential of *Averrhoa bilimbi* – A review. *IOP Conf. Series: Earth and Environmental Science*.
- Suluvoy JK, Berlin Grace VM. (2017). Phytochemical profile and free radical nitric oxide (NO) scavenging activity of *Averrhoa bilimbi* L. fruit extract. *Biotech*, 7(1):85.
- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. (2020). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 71(3), 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.
- Wu, C. C., Chan, M. L., Chen, W. Y., Tsai, C. Y., Chang, F. R., & Wu, Y. C. (2005). Pristimerin induces caspase-dependent apoptosis in MDA-MB-231 cells via direct effects on mitochondria. *Molecular Cancer Therapeutics*, 4(8), 1277-1285. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-05-0027>
- Yan, S. W., & Rahmat, A. (2017). Inhibitory Effects of *Averrhoa bilimbi* Extract on Human Cervical Cancer Cells through Inducing G0/G1 Cell Cycle Arrest and p53-Mediated Mitochondrial Apoptosis Pathway. *EC Nutrition*, 9(1) ,15-35.
- Yan, S. W., & Asmah, R. (2017). Anti-proliferation of MDA-MB-231 Cells by *Averrhoa bilimbi* Extract is Associated with G0/G1 Perturbation and Mitochondria-mediated Apoptosis Independent of p53. *International Food Research Journal*, 24(3), 1331-1337.