



**UJI SITOTOKSIK EKSTRAK ETANOL 70% DAUN MAHKOTA DEWA
(*Phaleria macrocarpa* (Scheff)Boerl) DALAM BENTUK NANOPARTIKEL
TERHADAP SEL KANKER PARU (A549) SECARA *IN VITRO***

Skripsi

**Untuk melengkapi syarat-syarat guna memperoleh gelar
Sarjana Farmasi**

**Disusun Oleh :
Esty Putri Utami
1504015139**

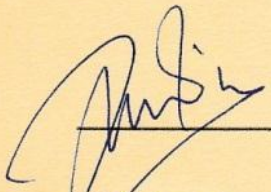
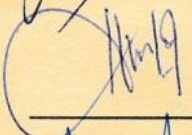


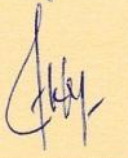



**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI DAN SAINS
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH PROF. DR. HAMKA
JAKARTA
2019**

Skripsi dengan Judul

**UJI SITOTOKSIK EKSTRAK ETANOL 70% DAUN MAHKOTA DEWA
(*Phaleria macrocarpa* (Scheff.) Boerl.) DALAM BENTUK NANOPARTIKEL
TERHADAP SEL KANKER PARU A549 SECARA *IN VITRO***

Telah disusun dan dipertahankan di hadapan penguji oleh:
Esty Putri Utami, NIM 1504015139

	Tanda Tangan	Tanggal
Ketua Wakil Dekan I Drs. Inding Gusmayadi, M.Si., Apt.		<u>25/1/19</u>
<u>Penguji I</u> Kriana Efendi, M.Farm., Apt.		<u>13-09-19</u>
<u>Penguji II</u> Dwitiyanti, M.Farm., Apt.		<u>16-09-19</u>
<u>Pembimbing I</u> Dr. Kusmardi., M.Sc.		<u>17-09-19</u>
<u>Pembimbing II</u> Numlil Khaira Rusdi, M.Si., Apt.		<u>17-09-19</u>
Mengetahui:		
Ketua Program Studi Kori Yati, M.Farm., Apt.		

Dinyatakan lulus pada tanggal: **24 Agustus 2019**

ABSTRAK

UJI SITOTOKSIK EKSTRAK ETANOL 70% DAUN MAHKOTA DEWA (*Phaleria macrocarpa* (Scheff.) Boerl.) DALAM BENTUK NANOPARTIKEL TERHADAP SEL KANKER PARU A549 SECARA *INVITRO*

Esty Putri Utami

1504015139

Kanker paru adalah penyebab utama kematian pada pria dan penyebab kematian kedua pada wanita di seluruh dunia. Kanker paru-paru non sel kecil (NSCLC) merupakan bentuk sel kanker paru yang paling umum. Aplikasi nanopartikel dalam obat terapi kanker menghasilkan peningkatan distribusi obat ke sel kanker dengan mekanisme target yang spesifik. Tujuan penelitian ini, untuk mengetahui aktivitas sitotoksik ekstrak etanol 70% daun mahkota dewa dalam bentuk nanopartikel dibandingkan dengan ekstrak etanol 70% daun mahkota dewa terhadap sel Paru A549 menggunakan metode MTT *assay* dengan konsentrasi 7,5; 15; 30; 60; dan 120 µg/ml dan cisplatin sebagai pembanding dengan konsentrasi 2, 4, 8, 16, 32 µg/ml. Absorbansi dibaca menggunakan ELISA *reader* pada panjang gelombang 630 nm. Berdasarkan hasil uji MTT ekstrak etanol 70% daun mahkota dewa dalam bentuk nanopartikel memiliki IC_{50} 12,71 µg/ml sedangkan ekstrak etanol 70% daun mahkota dewa memiliki nilai IC_{50} 19,05 µg/ml. dan didapatkan IC_{50} cisplatin sebesar 6,19 µg/ml dengan potensi relatif sebesar 0,48 kali. Dapat disimpulkan bahwa ekstrak etanol 70% daun mahkota dewa dalam bentuk nanopartikel memiliki efek sitotoksik yang lebih kuat dibandingkan dengan ekstrak etanol 70 % daun mahkota dewa.

Kata kunci : Kanker Paru , Ekstrak Daun Mahkota Dewa, Nanopartikel, Sel Paru A549, MTT *Assay*

KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahim

Alhamdulillah penulis memanjatkan puji dan syukur kehadirat Allah SWT karena berkat rahmat dan hidayah-nya penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan skripsi dengan judul **UJI SITOTOKSIK EKSTRAK ETANOL 70% DAUN MAHKOTA DEWA (*Phaleria macrocarpa* (Scheff)Boerl) DALAM BENTUK NANOPARTIKEL TERHADAP SEL KANKER PARU (A549) SECARA *IN VITRO*.**

Penulisan skripsi ini dimaksudkan untuk memenuhi tugas akhir sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Sarjana Farmasi (S.Farm) pada Program Studi Farmasi Universitas Muhammadiyah Prof dr Hamka..

Pada kesempatan yang baik ini penulis ingin menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Bapak Dr.Hadi Sunaryo. M.si, Apt, selaku Dekan Fakultas Farmasi dan Sains Universitas Muhammadiyah Prof Dr. Hamka, Jakarta.
2. Bapak Drs. Inding Gusmayadi, M.Si, Apt, Selaku Wakil Dekan I Fakultas Farmasi dan Sains Universitas Muhammadiyah Prof Dr. Hamka, Jakarta.
3. Ibu Dra. Sri Nevi Gantini, M,Si, Selaku Wakil Dekan II Fakultas Farmasi dan Sains Universitas Muhammadiyah Prof Dr. Hamka, Jakarta
4. Ibu Ari Widayanti M.Farm., Apt, Selaku Wakil Dekan III Fakultas Farmasi dan Sains Universitas Muhammadiyah Prof Dr. Hamka, Jakarta.
5. Bapak Anang Rohwiyono, M.Ag, Selaku Wakil Dekan IV Fakultas Farmasi dan Sains Universitas Muhammadiyah Prof Dr. Hamka, Jakarta.
6. Ibu Kori Yati. M.Farm, Apt, selaku Ketua Program Studi Farmasi UHAMKA
7. Bapak Dr. Drs. Kusmardi, M.Sc selaku pembimbing 1 dan Ibu Numlil Khaira Rusdi, M.Si, Apt selaku pembimbing II yang telah banyak membantu dan mengarahkan penulis sehingga skripsi ini dapat diselesaikan.
8. Ibu Nora Wulandari M.Farm, Apt, selaku Pembimbing Akademik atas bimbingan dan nasihat yang telah diberikan selama kuliah dan penyusunan skripsi ini.
9. Kedua orang tua tercinta Bapak Karsono dan Ibu Nurbaity, serta adik tersayang Cici Oktrin Fajrina, dan Muhammad Sofyan yang selalu setia mendoakan, memberikan dukungan dan semangat bagi penulis untuk dapat menyelesaikan skripsi ini.

Jakarta, Juli 2019

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN SAMPUL	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
ABSTRAK	iii
KATA PENGANTAR	iv
DAFTAR ISI	v
DAFTAR TABEL	vi
DAFTAR GAMBAR	vii
DAFTAR LAMPIRAN	viii
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	3
C. Tujuan Penelitian	3
D. Manfaat Penelitian	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	4
A. Landasan Teori	4
1. Deskripsi Tumbuhan	4
2. Simplisia dan Ekstrak	6
3. Nanopartikel	7
4. Pengertian Kanker	11
5. Obat-obat Antikanker	15
6. Uji Sitotoksitas	17
7. Cisplatin	18
8. MTT <i>Assay</i>	19
B. Kerangka Berpikir	19
C. Hipotesis	20
BAB III METODELOGI PENELITIAN	21
A. Tempat dan Jadwal Penelitian	21
1. Tempat Penelitian	21
2. Jadwal Penelitian	21
B. Alat dan Bahan Penelitian	21
1. Alat Penelitian	21
2. Bahan Penelitian	21
C. Pola Penelitian	21
D. Prosedur Penelitian	22
1. Pengumpulan Bahan	22
2. Sterilisasi Alat	22
3. Pengujian Ukuran Partikel	22
4. Penapisan Fitokimia	22
5. Pembuatan Reagen	24
E. Uji Sitotoksik dengan Metode MTT <i>Assay</i>	24
F. Analisa data	25
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	26
A. Hasil Pengujian Ukuran Partikel	26
B. Hasil Penapisan Fitokimia	26
C. Uji Sitotoksik	27

BAB V SIMPULAN DAN SARAN	34
A. Simpulan	34
B. Saran	34
DAFTAR PUSTAKA	35
LAMPIRAN	41

DAFTAR TABEL

		Halaman
Tabel 1.	Hasil Penapisan Fitokimia	26
Tabel 2.	Hasil Uji Sitotoksik Ekstrak Etanol 70% Daun Mahkota Dewa dalam Bentuk Nanopartikel Terhadap Sel Kanker Paru A549	30
Tabel 3.	Hasil Uji Sitotoksik Ekstrak Etanol 70% Daun Mahkota Dewa Terhadap Sel Kanker Paru A549	31
Tabel 4.	Hasil Uji Sitotoksik Cisplatin Terhadap Sel Kanker Paru A549	31

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Tanaman Mahkota Dewa	4
Gambar 2. Grafik Hubungan Log Konsentrasi dengan Nilai Probit Ekstrak Etanol 70% Daun Mahkota Dewa dalam Bentuk Nanopartikel Terhadap Sel Kanker Paru A549	58
Gambar 3. Grafik Hubungan Log Konsentrasi dengan Nilai Probit Ekstrak Etanol 70% Daun Mahkota Dewa Terhadap Sel Kanker Paru A549	59
Gambar 4. Grafik Hubungan Log Konsentrasi dengan Nilai Probit Pemberian Cisplatin Terhadap Sel Kanker Paru A549	60

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Hasil Skrining Fitokimia Ekstrak Etanol 70% Daun Mahkota Dewa	41
Lampiran 2. Hasil Skrining Fitokimia Ekstrak Etanol 70% Daun Mahkota Dewa dalam Bentuk Nanopartikel	43
Lampiran 3. Skema Uji Sitotoksik dengan Metode MTT Assay	45
Lampiran 4. Pemetaan dan Pengisian Sumuran	46
Lampiran 5. Perhitungan Konsentrasi Larutan Uji Ekstrak Etanol dalam Bentuk Nanopartikel Daun Mahkota Dewa	48
Lampiran 6. Perhitungan Konsentrasi Larutan Uji Ekstrak Etanol Daun Mahkota Dewa	50
Lampiran 7. Pembuatan Konsentrasi Cisplatin	52
Lampiran 8. Data Absorbansi Hasil Pembacaan Menggunakan <i>Elisa Reader</i> Gelombang 630 nm	54
Lampiran 9. Hasil Uji Sitotoksik Ekstrak Etanol 70% Daun Mahkota Dewa dalam Bentuk Nanopartikel Terhadap Sel Kanker Paru A549	55
Lampiran 10. Hasil Uji Sitotoksik Ekstrak Etanol 70% Daun Mahkota Dewa Terhadap Sel Kanker Paru A549	56
Lampiran 11. Hasil Uji Sitotoksik Cisplatin Terhadap Sel Kanker Paru A549	57
Lampiran 12. Grafik Hubungan Antara Log Konsentrasi dengan Nilai Probit Ekstrak Etanol 70% Daun Mahkota Dewa (<i>Phaleria Macrocarpa L</i>) dalam Bentuk Nanopartikel Terhadap Sel Kanker Paru A549	58
Lampiran 13. Grafik Hubungan Antara Log Konsentrasi dengan Nilai Probit Ekstrak Etanol 70% Daun Mahkota Dewa (<i>Phaleria Macrocarpa L</i>) Terhadap Sel Kanker Paru A549	59
Lampiran 14. Grafik Hubungan Antara Log Konsentrasi dengan Nilai Probit Cisplatin Terhadap Sel Kanker Paru A549	60
Lampiran 15. Perhitungan Perbandingan Potensi Relatif antara Ekstrak Ethanol Daun Mahkota Dewa dalam bentuk Nanopartikel dengan Cisplatin.	61
Lampiran 16. Gambar Bahan dan Alat yang Digunakan	62
Lampiran 17. Hasil Pengujian Ukuran Partikel	65

BAB I PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Kanker adalah suatu penyakit dengan ciri gangguan atau kegagalan mekanisme pengatur multiplikasi dan fungsi homeostatis lainnya pada organisme multiseluler, ditandai dengan tidak terkendalinya pertumbuhan dan penyebaran sel-sel abnormal (Nafrialdi, *et al* 2016). Salah satu tanda umum yang terjadi pada kanker adalah pertumbuhan sel-sel yang lebih cepat dari pertumbuhan sel normal, kemudian sel kanker akan menyerang tubuh dan menyebar kebagian lain (WHO 2018). Kanker merupakan penyebab kematian terbesar di dunia yang dihitung dari 8,8 juta kematian pada 2015. Kasus kanker yang paling banyak menyebabkan kematian berturut-turut adalah: kanker paru (1,69 juta kematian), kanker hati (788.000 kematian), kanker korektal (774.000 kematian), kanker perut (754.000 kmatian), dan kanker payudara 571.000 kematian (WHO 2018). Menurut *American Cancer Society* untuk kasus kanker paru-paru di tahun 2018 sekitar 234.030 jumlah kasus baru terdiri 121.680 pria, 112.350 wanita dan sekitar 154.050 kematian akibat kanker paru-paru (*American Cancer Society* 2018).

Kanker paru adalah penyebab utama kematian pada pria dan penyebab kematian kedua pada wanita di seluruh dunia (Jing *et al* 2016). Kanker paru-paru non sel kecil (NSCLC) merupakan bentuk sel kanker paru yang paling umum (Xiao *et al* 2014). Sejauh ini penyebab utama kematian akibat kanker paru-paru, sekitar 80% disebabkan oleh merokok, paparan asap rokok, polusi udara, atau faktor lainnya (*American Cancer Society* 2016). Di Indonesia kanker paru merupakan jenis kanker terbanyak pada laki-laki dan terbanyak kelima untuk semua jenis kanker pada perempuan. Kanker paru juga merupakan penyebab kematian terbanyak pada laki-laki dan kedua pada perempuan (Kemenkes RI 2017).

Pengobatan yang paling umum untuk kanker adalah operasi serta kombinasi kemoterapi dan kemoradiasi. Pengobatan jenis operasi dilakukan pada stadium awal, tergantung dari seberapa luas kanker yang telah menyebar. Pengobatan dengan kemoradiasi bertujuan untuk membunuh sel-sel kanker, sedangkan kemoterapi merupakan proses pengobatan dengan menggunakan obat-obatan untuk membunuh

atau memperlambat pertumbuhan sel kanker (*Cancer Council* 2015). Pengobatan dengan menggunakan obat-obatan antikanker memiliki efek samping yang berbahaya. Sehingga diperlukan alternatif lain untuk mengobati penyakit kanker. Antara lain penggunaan obat herbal sebagai alternatif pengobatan antikanker salah satunya daun mahkota dewa.

Daun mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa L.*) memiliki khasiat yang dapat mengobati penyakit diabetes, antikanker, asam urat, reumatik, hipertensi dan penyakit jantung (Hermanto. 2001). Karena pada daun mahkota dewa mengandung alkaloid, saponin, flavonoid, dan polifenol (lignin) (Fajri *et al.* 2016). Senyawa-senyawa ini diketahui memiliki aktifitas yang dapat menghambat pertumbuhan dan membunuh sel kanker. Namun demikian, diperkirakan 40% atau lebih dari senyawa bahan alam memiliki kelarutan yang rendah di dalam air (Jing *et al* 2014). Oleh sebab itu keterbatasan dalam penggunaan bahan alam seperti ketidakstabilan dan kelarutan yang rendah dalam air perlu dilakukan pengembangan formula ekstrak daun mahkota dewa dalam bentuk nanopartikel.

Nanopartikel adalah partikel koloid atau padatan dengan diameter berkisar dari 10-1000 nm yang menggunakan polimer dan dapat dimanfaatkan untuk sistem penghantaran tertarget (Napsah dan Wahyuningsih. 2013). Aplikasi nanopartikel dalam obat terapi kanker menghasilkan peningkatan distribusi obat ke sel kanker dengan mekanisme target yang spesifik (Artini. 2013). Nanopartikel dengan menggunakan polimer dapat dimanfaatkan untuk sistem penghantaran tertarget, meningkatkan bioavailabilitas, pelepasan obat terkendali, atau melarutkan obat untuk penghantaran sistemik, nanopartikel juga dapat digunakan untuk melindungi agen terapeutik akibat adanya degradasi enzim (nuclease dan protease) (Napsah dan Wahyuningsih, 2013).

Penelitian yang dilakukan oleh Suprapti T dkk. 2014 ekstrak etanol daun mahkota dewa dosis 25 mg dan 50 mg dapat menghambat proses karsinogenesis pada kanker kolon. Pada penelitian Amir dan Mucitro (2016) ekstrak metanol daun mahkota dewa menunjukkan aktivitas sitotoksitas terhadap sel-sel kanker payudara MCF-7 dengan nilai konsentrasi IC50 yang kecil yaitu 15 µg / ml. yang berarti

sangat toksik karna memiliki nilai LC50 di bawah 20 µg / ml dalam menghambat pertumbuhan sel kanker payudara MCF7 . Sedangkan penelitian Dwi Utami (2011) menunjukkan isolat 5 fraksi etil asetat daun mahkota dewa kurang poten terhadap sel HeLa dengan nilai IC₅₀ >100 µg/mL yaitu sebesar 123,601 µg/ml.

Berdasarkan paparan diatas, maka dilakukan penelitian uji sitotoksisitas ekstrak nanopartikel mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa* (Scheff.) Boerl.) dibandingkan dengan ekstrak mahkota dewa, terhadap sel kanker paru (A549) dari ekstrak nanopartikel mahkota dewa. Penelitian ini dilakukan dengan teknik *in vitro* menggunakan *cell line* yang dapat diuji menggunakan metode MTT *assay* dengan menggunakan IC₅₀ sebagai parameter. MTT *assay* memiliki kelebihan yaitu relatif cepat, sensitif, akurat dan dapat digunakan untuk mengukur sampel dalam jumlah besar dan hasilnya bisa untuk memprediksi sifat sitotoksik suatu bahan (Doyle dan Griffiths, 2000 cit. Padi, 2008).

B. Permasalahan Penelitian

Berdasarkan latar belakang di atas, maka permasalahan penelitian yang dirumuskan adalah bagaimana aktivitas sitotoksik ekstrak etanol 70% daun mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa* (Scheff.) Boerl.) dalam bentuk nanopartikel dibandingkan dengan ekstrak etanol 70% daun mahkota dewa terhadap sel kanker paru (A549) dan menentukan nilai IC₅₀.

C. Tujuan Penelitian

Tujuan pada penelitian ini ingin mengetahui aktivitas sitotoksik ekstrak etanol 70% daun mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa* (Scheff.) Boerl.) dalam bentuk nanopartikel terhadap sel kanker paru (A-549).

D. Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi kepada masyarakat mengenai manfaat ekstrak etanol 70% daun mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa* (Scheff.) Boerl.) dalam bentuk nanopartikel sebagai antikanker.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdel-Hameed E.-S.S., Bazaid S.A., Shohayeb M.M., El-Sayed M.M. and El-Walkil E.A., 2012, Phytochemical Studies and Evaluation of Antioxidant, Anticancer and Antimicrobial Properties of *Conocarpus erectus* L. Growing in Taif , Saudi Arabia, *European Journal of Medicinal Plants*, 2 (2), 93–112.
- Abdullah, M., Virgus, Y., Nirmin, Khairurrijal. 2008. Review: Sintesis Nanomaterial. *Jurnal Nanosains & Nanoteknologi*.1(2): 33-57
- Agnihotri, S.A., Nadagounda, N., Mallikarjuna., Tejraj, M., Aminabhavi. 2004. Recent Advances on Chitosan Based Micro and Nanoparticles in Drug Delivery. *J. Control. Release*. 100: 5-28.
- American Cancer Society. 2016. Lung Cancer Fact and Figure. Atlanta: *American Cancer Society*.
- American Cancer Society. 2018 Lung Cancer Facts & Figure. Atlanta: *American Cancer Society*.
- American Type Culture Collection (ATCC). A549 (ATCC® CCL2™). <https://www.atcc.org/products/all/CCL-185>. Diakses pada tanggal 26 November 2018.
- Amir, H., Murcitra, B.G. 2017. Uji Sitotoksik Ekstrak Methanol Daun Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa* Scheff Boerl) Terhadap Sel Kanker Payudara dengan Metode MTT assay. *Jurnal Pendidikan dan Ilmu Kimia*. 1(1):27-32.
- Andriani Y, Wahid MEA. Muhammad TST and Mohamad H : *Antibacterial, Radical – Scavenging Activities And Cytotoxicity Properties Of Phaleria macrocarpa (Scheff.) Boerl leaves In HEPG2 Cell Lines* International Journal of Pharmaceutical Science and Research , January 2011, Voume 2, Issue 7; Pages 1700-1706 . ISSN: 0975-8232.
- Anggraini Sherli dan Sri Hendrastuti Hidayat. 2014. Sensitivitas Metode Serologi dan *polymerase Chain Reaction* Untuk Mendeteksi *Bean Common Mosaic Potyvirus* Pada Kacang Panjang. *Jurnal Fitopatologi Indonesia*. Hlm 17 22.
- Anonim, 2006, Monografi Ekstrak Tumbuhan Obat Indonesia, vol2, 124, BPOM RI, Jakarta.
- Artini, I Gusti Ayu. 2013. Peranan Nanopartikel Dalam Penatalaksanaan Kanker di Era *Targeting Therapy*. *Indonesian Journal of Cancer* . 7(3):111-117.

- Badan POM RI. 2012. Pedoman Teknologi Formulasi Sediaan Berbasis Ekstrak. Badan POM RI. Jakarta. Hlm 8.
- Bullwinkel J, Baron-Lühr B, Lüdemann A, Wohlenberg C, Gerdes J, and Scholzen T. *Ki- 67 Protein is Associated with Ribosomal RNA Transcription in Quiescent and Proliferating Cells*. *Journal of Cellular Physiology*. 2006; 206(3): 624–635.
- Cancer Chemoprevention Research Center (CCRC). 2010. *Prosedur Tetap: Preparasi sampel*. Yogyakarta: Fakultas Farmasi UGM: hlm. 1-3.
- Cancer Chemoprevention Research Center (CCRC). 2013. *Prosedur Tetap: Uji Sitotoksik Metode MTT*. Yogyakarta: Fakultas Farmasi UGM: hlm. 1-8.
- Cancer Council. 2015. *Understanding Cervical Cancer “A guide for women with cancer, their families and friends”*. Australia: Cancer Council Australia. Hlm. 30-42.
- CCRC, 2013, Protokol Uji Sitotoksik Metode MTT, Cancer Chemoprevention Research Center Fakultas Farmasi UGM, Yogyakarta.
- Charles S, Cruz D, Lynn T, Tanoue, Richard A. Matthay. 2011. *Lung Cancer: Epidemiology, Etiology, and Prevention*. Elsevier. Netherlands. Hlm. 609-633.
- Corwin EJ. 2009. *Buku Saku Patofisiologi*. EGC. Jakarta. Hlm. 66, 801.
- Delly Ramadon. Abdul Mun'im. 2016. Pemanfaatan Nanoteknologi Dalam Sistem Penghantaran Obat Baru Untuk Produk Bahan Alam. Fakultas Farmasi Universitas Indonesia. Jakarta.
- Departemen Kesehatan RI. 2001. *Inventaris Tanaman Obat Indonesia*. Jilid II. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta. Hlm 13-14.
- Departemen Kesehatan RI. 2002. *Buku Panduan Teknologi Ekstrak*. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta. Hlm 74, 76, 78.
- Diyah NW, Hardjono S. 2008. *Hubungan Struktur-Aktivitas Obat Antikanker Dalam: Siswandono, Soekardjo B. Kimia medisinal*. Edisi 2. Airlangga University press. Surabaya. Hlm. 163-165.
- Djajanegara I dan Wahyudi P. 2009. Pemakaian Sel HeLa dalam Uji Sitotoksitas Fraksi Kloroform dan Etanol Ekstrak Daun *Annona Squamosal*. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*. Hlm. 7-11, 169301831.

- Doyle, A., Griffith, S .J . B., 2000, Cell and Tissue Culture for Medical Research, 49, John Willey and Sons, Ltd., New York.
- Gibco. 2015. Culture Basic Handbook. Thermo Fisher Scientific. Diakses di <http://bioprocessonline>. 2 Mei 2019.
- Hanani E. 2015. *Analisis Fitokimia*. EGC. Jakarta. Hlm 22,86,112, 151, 233
- Handayani S, Wirasutisna KR, Insanu M. 2017. Penapisan Fitokimia dan Karakteristik Simplisia Daun Jambu Mawar (*Syzygium Jambos Alston*). Jurnal Farmasi Fakultas Ilmu Kimia. Vol. 5 No. 3. Hlm 181.
- Hardyanti, F. 2011. Komponen Bioaktif dan Aktivitas Antioksidan Anemon Laut (*Stichodactyla gigantea*) [tesis]. Bogor. Institut Pertanian Bogor.
- Harmanto, N. 2001. Mahkota Dewa: Obat Pusaka Para Dewa. Agromedia Pustaka. Jakarta.
- Harmanto, N. 2003. Sehat dengan Ramuan Tradisional Mahkota Dewa. Cetakan empat. PT.Agromedia Pustaka. Tangerang. Hlm 5.
- Irianto, H.E., dan Muljanah, I. (2011). Proses dan Aplikasi Nanopartikel Kitosan Sebagai Penghantar Obat. *Squalen*. 6(1): 1- 6
- Jiang RD, Shen H, Piao YJ. 2010. *The Morphomethical Analysis On The Ultra structure Of A549 Cell*. Journal Of Morphology and Embryology. 51 (4): 663-667.
- Jing W, Li M, Zhang Y, Teng F, Han A, Kong L. PD-1/PD-L1 *Blockades in Non-small- Cell Lung Cancer Therapy*. Onco Targets Ther, 2016; 9; 489-502. [PubMed].
- Karsono, Popy Patilaya, Azisah Nur, Nerdy. 2015. *Comparison Of Antimicrobial Activity of Red Betel (piper crocatum ruiz & pav) Leaves Nanoparticle And Powder Ethanolic Extract Against Methicillin Resistant Staphylococcus Aureus*. Universitas Sumatra Utara.
- Katya P, Bhardwaj N, Khajuria R. 2014. Flavonoid and Their Therapeutic Potential as Anticancer Agents: Biosynthesis, Metabolism and Regulation. Dalam: World Journal Of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. 3(6): 2188-2216.
- Kementrian Kesehatan RI. 2017. *Panduan Penatalaksanaan Kanker Paru*. Jakarta. Kementrian Kesehatan RI. Hlm. 1, 2.

- Kusmardi, Arif RT, Santi W, Ari E. 2018. *Suppression Effect of Mahkota Dewa (Phaleria Macrocarpa) Leaf Extract In Chitosan Nanoparticles on The Small Intestine Of dextran Sulfate: Focus On Mitosis and Hyperplasia*. Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Mohanraj U. J and Y Chen, 2006, Nanoparticles – A Review, *Tropical Journal of Pharmaceutical Research* 5(1): 561-573
- Mosmann, T. 1983. Rapid Colorimetric Assay For Cellular Growth And Survival: Application to Proliferation and Cytotoxicity Assays. *Journal Of Immunological Method*. Volume 16: 55-63.
- Priyanto. 2009. *Toksikologi, Mekanisme, Terapi Antidotum, dan Penilaian Resiko*. Depok: Lembaga Studi dan Konsultasi Farmakologi (Leskonfi).
- Ramadan, D., dan Mun'im, A. 2016. Pemanfaatan Nanoteknologi dalam Sistem Penghantaran Obat Baru untuk Produk Bahan Alam. *Jurnal Ilmu Kedarmasian Indonesia*. 14(20): 118-127.
- Rawat, M., Singh, D., Saraf, S. 2006. Nanocarriers: Promising Vehicle for Bioactive Drugs. *Biol Pharm Bull*. 29(9): 1790-1798.
- Riki, Ambarsari L, Nucholis W. 2017. Potensi Antikanker Nanopartikel Ekstrak Kurkuminoid Temulawak Terhadap Sel Line Kanker Serviks. *Jurnal Indonesia Natural Research Pharmaceutical*. 2(1): 1-7.
- Riss TL, Moravec RA, Niles AL, Duellman S, Benink HA, Worzella TJ, Minor L. 2016. *Cell Viability Assay*. Dalam: Assay Guidance Manual. Hlm 306 308.
- Siadi K. 2012. Ekstrak Bungkil Biji Jarak Pagar (*Jatropha Curcas*) Sebagai Biopestisida yang Efektif Dengan Penambahan Larutan NaCl. *Jurnal Mipa*. 35(2):77-83.
- Suprapti T, Louisa M, Tedjo A, Fadilah K, Handjari DR, Yulhasri Y. 2014. Antiinflammatory Effect of mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa* (scheff.) Boerl.) leaves extract on colon carcinogenesis induced by azoxymethane and dextran sodium sulphate: Focus on the iNOS, β -catenin and COX-2. expressions. *Asian Appl Sci*. 2: 511-27.

- Suzery, Mdan Cahyono, B. 2014. Evaluation of Cytotoxicity Effect of *Hyptis pectinata Poit (Lamiaceae)* extracts using BSLT and MTT methods. *Journ Sains dan Matematika*. Volume 22, Nomor 3: 84-88.
- Tim Cancer Helps. 2010. Stop Kanker. Panduan Deteksi Dini & Pengobatan Menyeluruh Berbagai Jenis Kanker. Agro Media. Jakarta. Hlm 65-70.
- Tiyaboonchai, W. (2003). Chitosan Nanoparticel: a Promising System for Drug Delivery. *Naresuan University Journal*.11(3): 51-66.
- Tong Q, Qing Y, Shu D, He Y, Zhao Y, Li Y. 2011. Deltonin, a Steroidal Saponin, Inhibits Colon Cancer Cell Growth *in Vitro* and Tumor Growth *in Vivo* via Induction of Apoptosis and Antiangiogenesis. *Karger Medical and Scientific Publisher*. 27: 233-242
- Topik A.2014. Oxidatively Modified DNA Lesions and Systems for Reparation. Sources, *Clinical Significance and Methods of Analysis*. OMICS Group: United States of America. Hlm. 53-55.
- Tsuda A and Peter G. 2015. *Nanopartikel in the lung environmental exposure and drug delivery*. CRC Press. Amerika Serikat.
- Utami, D. 2011. Aktivitas Sitotoksik Isolat % Fraksi Etil Asetat Ekstrak Petroleum Eter Daun *Phaleria macrocarpa* (Scheff.) Boerl. Pada turunan sel kanker serviks manusia (HeLa). *Jurnal Ilmiah Kefarmasian*, 1, 17- 25.
- Wati EM, Puspaningtyas AR, Pangaribowo DA. 2016. Uji Sitotoksitas dan Proliferasi Senyawa 1-(4-nitrobenzoioksimetil)-5-fluorourasil Terhadap Sel Kanker Payudara MCF-7. *Jurnal Pustaka Kesehatan*. Vol 4(3). Hlm. 487.
- Winarno, E. 2011. Uji Sitotoksik Ekstrak Kapang *Aspergillus sp.* Terhadap Sel Kanker Payudara T47D. [skripsi]. Depok: Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Indonesia.
- World Health Organization. 2018. Cancer. <http://www.who.int/news-rooms/factsheets/detail/cancer>. Diakses tanggal 10 Desember 2018.
- Winarno, E. 2011. Uji Sitotoksik Ekstrak Kapang *Aspergillus sp.* Terhadap Sel kanker Payudara T47D. Program Studi Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam. Universitas Indonesia (UI). Depok.
- Xiao X, Yu SR, Li SC, Wu JZ, Ma R, Cao HX. *Exosomes: Decreased Sensitivity of Lung Cancer A549 Cells To Cisplatin*. *PloS One* 2014; 9; e89534. [PubMed].

- Yildirim I, Kutlu T, 2015. Anticancer Agents: Saponin and Tanin. *International Journal of Biological Chemistry*. 9(6): 332-340.
- Yuliani R. 2016. Studi Ekstrak Etanol 96% Etil Asetat dan *N*-heksan Daun salam (*Eugenia polyantha* Weight) terhadap Sel Kanker Serviks (HeLa). Skripsi. Fakultas Farmasi dan Sains Universitas Muhammadiyah Prof. Dr. Hamka. Jakarta.