



EFEK PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL 96% DAUN SALAM (*Syzygium polyanthum* (Wight) Walp.) TERHADAP PROTEIN P53 MUTAN PADA SEL KANKER SERVIKS HeLa *CELL LINES*

Skripsi
Untuk melengkapi syarat-syarat guna memperoleh gelar
Sarjana Farmasi







Disusu Oleh:
Wahyu Ismalasari
1504015425



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

Skripsi dengan Judul
EFEK PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL 96% DAUN SALAM (*Syzygium polyanthum* (Wight) Walp.) TERHADAP PROTEIN P53 MUTAN PADA SEL KANKER SERVIKS HeLa CELL LINES

Telah disusun dan dipertahankan di hadapan penguji oleh:
Wahyu Ismalasari, NIM 1504015425

	Tanda Tangan	Tanggal
<u>Ketua</u> Wakil Dekan I Drs. Inding Gusmayadi, M.Si., Apt.		<u>18/6²⁰</u>
<u>Penguji I</u> Dr. H. Priyo Wahyudi, M.Si.		<u>12-12-2019</u>
<u>Penguji II</u> Rini Prastiwi, M.Si., Apt.		<u>7-11-2019</u>
<u>Pembimbing I</u> Wahyu Hidayati, S.Si., M.Biomed.		<u>13-12-2019</u>
<u>Pembimbing II</u> Landyun Rahmawan Sjahid, M.Sc., Apt.		<u>13-12-2019</u>
Mengetahui Ketua Program Studi Kori Yati, M.Farm., Apt.		<u>14-12-2019</u>

Dinyatakan lulus pada tanggal: **30 Oktober 2019**

ABSTRAK

EFEK PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL 96% DAUN SALAM (*Syzygium polyanthum* (Wight) Walp.) TERHADAP PROTEIN P53 MUTAN PADA SEL KANKER SERVIKS HeLa *CELL LINES*

Wahyu Ismalasari
1504015425

Daun salam (*Syzygium polyanthum* (Wight) Walp.) merupakan tanaman yang banyak dimanfaatkan untuk bahan masakan yang digunakan sehari-hari. Daun salam mengandung saponin, steroid, terpenoid, alkaloid, tanin dan flavonoid. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui efek pemberian ekstrak etanol 96% daun salam terhadap protein p53 pada sel kanker serviks HeLa. Penelitian ini menggunakan sel HeLa yang dibagi menjadi 5 kelompok, yaitu kelompok negatif, kelompok positif (cisplatin), kelompok ekstrak etanol 96% daun salam dosis tinggi, dosis sedang dan dosis rendah berturut-turut - 312,045 µg/mL, 234 µg/mL dan 156 µg/mL. Ekstrak etanol 96% daun salam memenuhi persyaratan karakteristik mutu ekstrak dengan hasil susut pengeringan 0,33% dan kadar abu 1,43%. Protein p53 mutan ditunjukkan dengan nilai H-Score yang didapatkan dari aplikasi Image-J. Hasil H-Score dianalisis menggunakan ANOVA *one* dilanjutkan dengan uji Tukey. Hasil penelitian menunjukkan bahwa dosis sedang ekstrak etanol 96% daun salam memiliki aktivitas terhadap sel HeLa sebagai agen kemopreventif kanker

Kata Kunci: Daun Salam (*Syzygium polyanthum* (Wight) Walp.), Protein p53 mutan, Imunositokimia, Sel HeLa

KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahim

Alhamdulillah, penulis haturkan puja dan puji syukur kehadirat Allah SWT karena berkat rahmat dan hidayah-Nya penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan skripsi, dengan judul: **“EFEK PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL 96% DAUN SALAM (*Syzygium polyanthum* (Wight) Walp.) TERHADAP PROTEIN P53 MUTAN PADA SEL KANKER SERVIKS HeLa CELL LINES”**

Penulisan skripsi ini dimaksudkan untuk memenuhi tugas akhir sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Sarjana Farmasi (S.Farm.) pada Program Studi Farmasi FFS UHAMKA, Jakarta.

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

1. Bapak Dr. Hadi Sunaryo, M.Si., Apt. selaku Dekan FFS UHAMKA.
2. Bapak Drs. Inding Gusmayadi, M.Si., Apt. selaku Wakil Dekan I FFS UHAMKA.
3. Ibu Dra. Sri Nevi Gantini, M.Si selaku Wakil Dekan II FFS UHAMKA.
4. Ibu Ari Widayanti, M.Farm., Apt. selaku Wakil Dekan III FFS UHAMKA.
5. Bapak Anang Rohwiyono, M.Ag. selaku Wakil Dekan IV FFS UHAMKA.
6. Ibu Kori Yati, M.Farm., Apt. selaku Ketua Program Studi Farmasi FFS UHAMKA.
7. Ibu Wahyu Hidayati, S.Si., M.Biomed. selaku Pembimbing I dan Bapak Landyyun Rahmawan Sjahid, M.Sc., Apt selaku Pembimbing II yang telah memberikan bimbingan dan masukan kepada penulis selama penulisan proposal skripsi, penelitian dan penulisan skripsi ini.
8. Bapak Dr. Kusmardi, M.Sc. selaku penanggung jawab Departemen Kimia Universitas Indonesia yang telah membantu penulis selama penelitian.
9. Seluruh pihak pendukung lainnya yang tidak bisa penulis sebutkan satu persatu atas bantuan, dukungan, masukan serta motivasi kepada penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini memiliki banyak kekurangan karena keterbatasan ilmu dan kemampuan penulis. Untuk itu saran dan kritik dari pembaca sangat penulis harapkan. Penulis berharap skripsi ini dapat berguna bagi semua pihak yang memerlukan.

Jakarta, Oktober 2019

Penulis

DAFTAR ISI

	Hlm
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
ABSTRAK	iii
KATA PENGANTAR	iv
DAFTAR ISI	v
DAFTAR TABEL	vii
DAFTAR GAMBAR	viii
DAFTAR LAMPIRAN	ix
BAB 1 PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Permasalahan Penelitian	2
C. Tujuan Penelitian	3
D. Manfaat Penelitian	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	4
A. Landasan Teori	4
1. Tanaman Salam	5
2. Kanker	5
3. Penyebab Kanker	6
4. Kanker Serviks	6
5. Cisplatin	7
6. Protein p53 Mutan	8
7. Imunositokimia	8
8. Reaksi Antigen-Antibodi	9
9. Antibodi Primer (Anti-p53 Antibody PAb 240)	9
10. <i>Immunocytochemistry</i> (IHC) Profiler	10
11. Histopatologi <i>Score</i> (H-Score)	10
12. Ekstraksi	11
13. Kromatografi Lapis Tipis (KLT)	11
B. Kerangka Berfikir	11
C. Hipotesis	12
BAB III METODOLOGI PENELITIAN	13
A. Tempat dan Waktu Penelitian	13
1. Tempat Penelitian	13
2. Waktu Penelitian	13
B. Alat dan Bahan	13
D. Prosedur Penelitian	14
1. Pengumpulan Bahan	14
2. Determinasi Tanaman	14
3. Penyiapan Bahan Uji dan Ekstraksi	14
4. Pemeriksaan Karakteristik Ekstrak	15
5. Penapisan Fitokimia dengan Metode KLT	15
6. Pembuatan Larutan Uji	17
7. Uji Aktivitas Antikanker dengan Metode Imunositokimia	17

8. Analisis Data	18
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	19
A. Determinasi Tanaman	19
B. Ekstraksi Serbuk Daun Salam	19
C. Pemeriksaan Organoleptis	21
D. Pengujian Karakteristik Mutu Ekstrak	21
E. Penapisan Fitokimia dengan Metode KLT	22
F. Uji Aktifitas Antikanker dengan Metode Imunositokimia	23
BAB V SIMPULAN DAN SARAN	28
A. Simpulan	28
B. Saran	28
DAFTAR PUSTAKA	29
LAMPIRAN	35



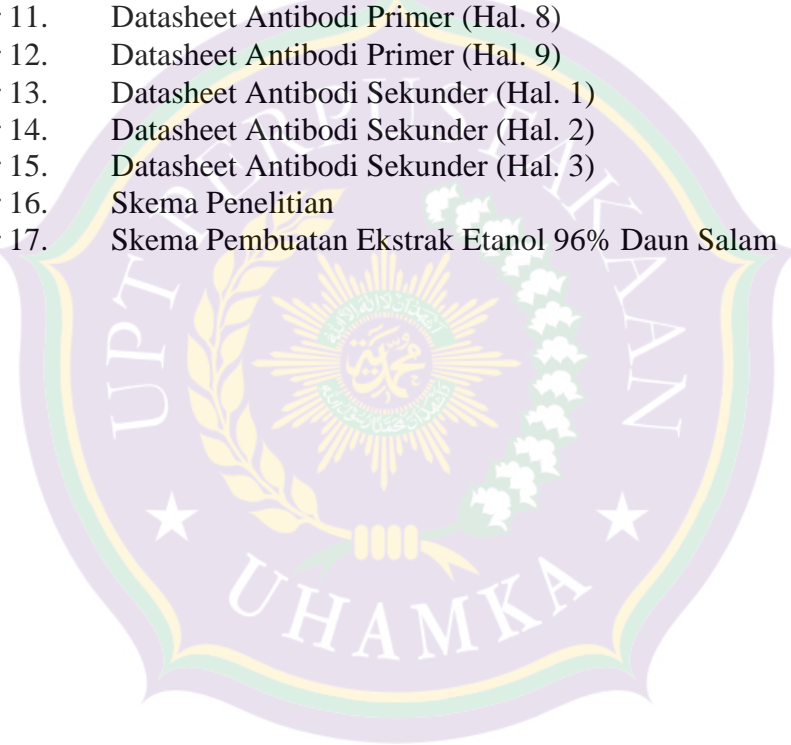
DAFTAR TABEL

		Hlm
Tabel 1.	Penapisan Fitokimia Ekstrak Etanol 96% Daun Salam dengan KLT	16
Tabel 2.	Hasil Ekstraksi Daun Salam Menggunakan Etanol 96%	19
Tabel 3.	Hasil Pemeriksaan Organoleptis	21
Tabel 4.	Hasil Karakteristik Mutu Ekstrak Etanol 96% Daun Salam	21
Tabel 5.	Hasil Penapisan Fitokimia Ekstrak Etanol 96% Daun Salam Menggunakan KLT	22
Tabel 6.	Hasil Rata-rata Nilai <i>H-Score</i>	26
Tabel 7.	Pembuatan Larutan Uji	52



DAFTAR GAMBAR

	Hlm	
Gambar 1.	Tanaman Salam (<i>Syzygium polyanthum</i> (Wight). Walp)	4
Gambar 2.	Gambaran Protein p53 pada sel HeLa dengan Perlakuan Ekstrak Etanol 96% Daun Salam pada Perbesaran 400x	25
Gambar 3.	Surat Determinasi Tanaman	35
Gambar 4.	Datasheet Antibodi Primer (Hal. 1)	36
Gambar 5.	Datasheet Antibodi Primer (Hal. 2)	37
Gambar 6.	Datasheet Antibodi Primer (Hal. 3)	38
Gambar 7.	Datasheet Antibodi Primer (Hal. 4)	39
Gambar 8.	Datasheet Antibodi Primer (Hal. 5)	40
Gambar 9.	Datasheet Antibodi Primer (Hal. 6)	41
Gambar 10.	Datasheet Antibodi Primer (Hal. 7)	42
Gambar 11.	Datasheet Antibodi Primer (Hal. 8)	43
Gambar 12.	Datasheet Antibodi Primer (Hal. 9)	44
Gambar 13.	Datasheet Antibodi Sekunder (Hal. 1)	45
Gambar 14.	Datasheet Antibodi Sekunder (Hal. 2)	46
Gambar 15.	Datasheet Antibodi Sekunder (Hal. 3)	47
Gambar 16.	Skema Penelitian	48
Gambar 17.	Skema Pembuatan Ekstrak Etanol 96% Daun Salam	49



DAFTAR LAMPIRAN

	Hlm	
Lampiran 1.	Hasil Determinasi Tanaman	35
Lampiran 2.	Datasheet Antibodi Primer	36
Lampiran 3.	Datasheet Antibodi Sekunder	45
Lampiran 4.	Skema Penelitian	48
Lampiran 5.	Skema Pembuatan Ekstrak Etanol 96% Daun Salam	49
Lampiran 6.	Perhitungan Rendemen Ekstrak Etanol 96% Daun Salam	50
Lampiran 7.	Perhitungan Kadar Abu dan Susut Pengeringan	51
Lampiran 8.	Pembuatan Larutan Uji	52
Lampiran 9.	Penapisan Fitokimia dengan Metode KLT	53
Lampiran 10.	Hasil H-Score Uji Imunositokimia	54
Lampiran 11.	Hasil Uji Statistik Imunositokimia	55
Lampiran 12.	Gambar Alat-alat Penelitian	58
Lampiran 13.	Gambar Bahan-bahan Penelitian	60
Lampiran 14.	Data Pengamatan Uji Imunositokimia Kontrol Positif	62
Lampiran 15.	Data Pengamatan Uji Imunositokimia Kontrol Negatif	63
Lampiran 16.	Data Pengamatan Uji Imunositokimia Dosis Rendah (156 $\mu\text{g/mL}$)	64
Lampiran 17.	Data Pengamatan Uji Imunositokimia Dosis Sedang (234 $\mu\text{g/mL}$)	65
Lampiran 18.	Data Pengamatan Uji Imunositokimia Dosis Tinggi (312,045 $\mu\text{g/mL}$)	66

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Pertumbuhan tumor pada dasarnya ialah sel yang mengalami pertumbuhan abnormal dimana proliferasi sel tak terkontrol, sehingga menyebabkan adanya ketidakseimbangan pada siklus sel (Corwin 2009). Siklus sel dikontrol oleh kontribusi dari berbagai gen yaitu gen penekan tumor, yang mengontrol siklus sel dengan memberi kode pada protein yang menghambat pertumbuhan dan reproduksi sel (Corwin 2009). Salah satu gen penekan tumor yaitu gen p53, dimana gen p53 akan mengkode protein p53 (Hamdani dkk. 2012), yang biasanya memantau kesehatan sel. Protein p53 dapat bertindak sebagai “rem” yang kuat, dimana protein p53 dapat mengatur siklus sel, dan memicu apoptosis sel (Sun 2015). Protein p53 dapat diinaktivasi oleh beberapa mekanisme diantaranya mutasi, peningkatan degradasi protein, dan bila terjadi ikatan kompleks dengan protein lain (Hamdani dkk. 2012). Menurut Freier *et al* (2016), sebanyak 66% kanker serviks yang diteliti didapatkan adanya protein p53 mutan.

Kanker serviks merupakan penyakit kanker yang disebabkan oleh infeksi *Human Papilloma Virus* (HPV). Infeksi HPV mampu menstimulasi proses karsinogenesis pada sel epitel serviks melalui HPV-Encoded viral oncoproteins, E6 dan E7, yang akan menghambat aktivasi dari tumor *suppressor gene* (Wibisono 2016). Kanker serviks menduduki peringkat ke-4 dengan angka kejadian 6,6% dan angka kematian 7,5% (IARC 2018). Secara nasional prevalensi penyakit kanker pada penduduk semua umur di Indonesia tahun 2013 sebesar 1,4% atau diperkirakan sekitar 347.792 orang (Kemenkes RI 2015).

Saat ini telah diterapkan manajemen penanganan kanker serviks antara lain pemeriksaan dan pengobatan. Untuk pengobatan, pasien kanker serviks akan mendapatkan 4 macam terapi, yaitu kemoradiasi, radiasi, neoadjuvan kemoterapi, histerektomi ultraradikal (Kemenkes RI 2015). Pengobatan kanker tersebut menyebabkan efek samping mual, muntah, lemas, diare, konstipasi, rambut rontok. Menurut penelitian Kadir dan Rini (2019), efek samping yang dirasakan penderita

kanker serviks selama melakukan pengobatan juga dapat memengaruhi kualitas hidup pasien.

Seiring dengan dikembangkannya pengobatan alami, masyarakat kembali menggunakan herbal sebagai alternatif terapi. Salah satu alasan masyarakat kembali menggunakan tanaman untuk pengobatan adalah kemudahan mendapatkan tanaman tersebut, contoh tanaman yang sangat mudah dijumpai adalah tanaman salam (*Syzygium polyanthum* (Wight) Walp.). Tanaman ini banyak dimanfaatkan sebagai bahan pelengkap dan penyedap alami pada masakan karena aromanya yang khas. Namun, selain manfaatnya sebagai penyedap makanan, daun salam ternyata juga menyimpan banyak manfaat lain bagi kesehatan.

Penelitian mengenai efek antikanker, khususnya kanker serviks, telah dilakukan oleh Yuliani (2016) dengan mengamati efek sitotoksik ekstrak daun salam dengan pelarut dan dengan variasi tingkat kepolaran. Berdasarkan hasil penelitian tersebut, efek sitotoksik terbaik dihasilkan oleh ekstrak etanol 96% dengan nilai IC_{50} sebesar 312,045 $\mu\text{g/mL}$. Berdasarkan hasil penelitian Yuliawati (2018) ekstrak etanol 96% daun salam mampu menginduksi apoptosis terhadap sel kanker serviks HeLa sebesar 56,50% pada konsentrasi 640 $\mu\text{g/mL}$. Ekstrak etanol 96% daun salam mampu menurunkan sel HeLa baik melalui penghambatan proliferasi dan induksi apoptosis. Hal ini diperkirakan karena adanya kandungan senyawa yang terdapat dalam daun salam seperti alkaloid, flavonoid, tannin yang diduga memiliki potensi sebagai antikanker.

Penelitian ini diperlukan untuk mengetahui efek ekstrak etanol 96% daun salam terhadap protein p53 mutan pada sel HeLa dengan metode imunositokimia. Hasil penelitian ini diharapkan mampu memberikan informasi mengenai mekanisme daun salam yang berpotensi sebagai antikanker dengan melihat degradasi protein p53 mutan.

B. Permasalahan Penelitian

Pada tahun 2016 telah dilakukan penelitian oleh Yuliani mengenai aktifitas sitotoksik variasi ekstrak daun salam terhadap sel kanker serviks HeLa. Pertumbuhan tumor pada dasarnya merupakan ketidakseimbangan antara proliferasi dan

kematian sel. Salah satu bentuk kematian sel yang mudah di deteksi dan sering dievaluasi adalah apoptosis. Contoh protein yang sebagian besar fungsinya menginduksi apoptosis, mengontrol dan menghentikan siklus sel dan berperan dalam perbaikan DNA adalah protein p53. Belum adanya informasi mengenai efek pemberian ekstrak etanol 96% terhadap tahapan protein p53 mutan, maka perlu dilakukan penelitian untuk mengamati efek pemberian ekstrak etanol 96% daun salam (*Syzygium polyanthum* (Wight) Walp.) terhadap protein p53 mutan pada sel kanker serviks HeLa *cell lines*.

C. Tujuan Penelitian

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui efek pemberian ekstrak etanol 96% daun salam (*Syzygium polyanthum* (Wight) Walp.) terhadap protein p53 mutan pada sel kanker serviks HeLa *cell lines*.

D. Manfaat Penelitian

Manfaat yang dapat diperoleh dari penelitian ini adalah:

1. Bagi Mahasiswa, dapat memberikan informasi ilmiah tentang efek pemberian ekstrak etanol 96% daun salam terhadap protein p53 mutan pada sel kanker serviks.
2. Bagi Masyarakat, dapat memberikan wawasan bahwa daun salam yang biasa dipakai sebagai bumbu masak dapat berpotensi sebagai agen kemopreventif kanker.
3. Bagi Instansi, dapat menambah literatur mengenai penelitian yang telah dilakukan dan dapat dijadikan sebagai referensi untuk pengembangan penelitian.

DAFTAR PUSTAKA

- Aldossary SA. 2019. Review on Pharmacology of Cisplatin: Clinical Use, Toxicity and Mechanism of Resistance of Cisplatin. *Biomedical & Pharmacology Journal*. **12**(1): 7-15.
- Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia (BPOM RI). 2004. *Monografi Ekstrak Tumbuhan Obat Indonesia Volume 1*. BPOM RI. Jakarta. Hlm. 80.
- Baratawidjaja KG, Rengganis I. 2012. *Imunologi Dasar*. Edisi ke-10. Badan Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Jakarta. Hlm. 151, 158.
- Bresnick S. 2003. *Intisari Biologi*. Alih Bahasa: Herlina Y, Handoko, Beatricia I. Santoso. Hipokrates. Jakarta. Hlm. 30.
- Brooks GF, Karen CC, Janet SB, Stephen AM, Timothy AM. 2012. *Jawetz, Melnick and Adelbergs, Mikrobiologi Kedokteran Edisi 2*. Terjemahan: Aryandhito Widhi Nugroho et. al. EGC. Jakarta. Hlm. 627.
- Bruneton J. 1993. *Pharmacognosy, Phytochemistry, Medicinal Plants*. Lavoisier Publishing, Paris.
- Burry, Richard W. 2010. *Immunocytochemistry: A Practical Guide for Biomedical Research*. Springer-Verlag. New York. Hlm 1.
- Cancer Chemoprevention Research Center (CCRC). 2009. *Prosedur Tetap Pengamatan Ekspresi Protein Dengan Metode Imunositokimia*. Fakultas Farmasi UGM. Yogyakarta.
- Corwin EJ. 2009. *Buku Saku Patofisiologi*. Edisi Revisi 3. Alih Bahasa: Nike Budhi Subekti. EGC. Jakarta. Hlm. 66, 67, 69.
- Dasari S, Tchounwou PB. 2014. Cisplatin in cancer therapy: molecular mechanisms of action. *NIH*. **5**(0): 363-378.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia 2000. *Buku Panduan Teknologi Ekstrak*. Direktorat Jendral Pengawasan Obat dan makanan. Jakarta. Hlm. 8, 17, 39, 40.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2008. *Farmakope Herbal Indonesia Edisi 1*. Direktorat Jendral Pengawasan Obat dan Makanan. Jakarta. Hlm. 119, 169, 172, 174.

- Fedchenko N, Reifenrath J. 2014. Different approaches for interpretation and reporting of immunohistochemistry analysis result in the bone tissue – a review. *Diagnostic Pathology*. **9**(221): 1–12.
- Fitriyani, Kusriani D, Fachriyah E. Isolasi, Identifikasi, dan Uji Sitotoksik Senyawa Alkaloid dari Daun Mindi (*Melia azedarach* L.). *JURNAL KIMIA DAN PENDIDIKAN KIMIA (JKPK)*. **1**(2): 33-40.
- Freire CP, Stiasny A, Kuhn C, Mayr D, Alexiou C, Janko C, Wiest I, Jeschke U, Kost B. 2016. Immunohistochemical Evaluation of the Role of p53 Mutation in Cervical Cancer: Ser-20 p53-Mutant Correlates with Better Prognosis. *Anticancer Research*. **36**: 3131-3138.
- Ganiswarna S. 2007. *Farmakologi dan Terapi Edisi 5*. Departemen Farmakologi dan Terapeutik FKUI. Jakarta. Hlm. 686.
- Gewin L, Hadley M, Kiyono T, Galloway DA. 2004. Identification of A Novel Telomerase Repressor that Interacts with The Human Papillomavirus Type-16 E6/E6-AP Complex. *Gene and Development*. **18**: 2269-2282.
- Hamdani C, Ham MF, Siregar NC. 2012. *Patologi Molekuler*. Badan Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Jakarta. Hlm. 122, 123, 126.
- Hanani E. 2015. *Analisis Fitokimia*. Penerbit Buku Kedokteran EGC. Jakarta. Hlm. 11, 20.
- Hanifah RS, Novitarani NA, Harmen F, Tedjo A, Azizah NN, Putrianingsih R, Fachri W, Kusmardi K. 2019. The Inhibition of Ethanol Extract of Phaleria macrocarpa Stem Bark on COX-2 Expression of HCT116 Colorectal Cancer Cell Line. *RJPT*. **12**(6): 2902-2906.
- Harborne JB. 1987. *Metode fitokimia penuntun cara modern menganalisa tumbuhan*. Cetakan II, Diterjemahkan oleh K. Padawinata dan I. Soediro. ITB. Bandung. Hlm. 13.
- Harismah K, Chusniatun. 2016. Pemanfaatan Daun Salam (*Eugenia polyantha*) Sebagai Obat Herbal dan Rempah Penyedap Makanan. *WARTA LPM*. **19**(2): 110-118.
- International Agency for Research on Cancer. 2018. *Latest global cancer data: Cancer burden rises to 18.1 million new cases and 9.6 million cancer deaths in 2018*. World Health Organization. Switzerland. Hlm. 3.

- Ismail A, Wan Ahmad. 2019. *Syzygium polyanthum* (Wight) Walp: A Potential Phytomedicine. *Pharmacognosy Journal*. **11**(2): 429-438.
- Johnson AG, Ziegler RJ, Hawley L. 2011. *Essential Mikrobiologi dan Imunologi*. Alih Bahasa: Prof. Dr. Julius E. Surjawidjaja. BINAPURA AKSAR Publisher. Tangerang Selatan. Hlm. 402.
- Junqueira L, Carlos. 1997. *Histologi Dasar*. Alih Bahasa: Jan Tambayong. EGC. Jakarta. Hlm. 15.
- Kadir BAM, Rini F. 2019. Gambaran Kualitas Hidup Penderita Kanker Serviks Setelah Pengobatan di Rumah Sakit Islam Faisal Makassar Tahun 2016. *Jurnal Midwifery*. **1**(1): 40-57.
- Katzung BG. 2007. *Farmakologi dasar dan klinik Edisi 10*. Penerbit Buku Kedokteran EGC. Jakarta. Hlm. 1073, 1074.
- Kementerian Kesehatan RI. 2015. *InfoDATIN Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI*. Kementerian Kesehatan RI. Jakarta.
- Kementerian Kesehatan RI. 2017. *Farmakope Herbal Indonesia Edisi II*. Kementerian Kesehatan RI. Jakarta. Hlm. 377.
- Kementerian Kesehatan RI. 2011. *100 Top Tanaman Obat Indonesia*. Kementerian Kesehatan RI – Balai Besar Litbang Tanaman Obat dan Obat Tradisional. Jakarta. Hlm. 86–87.
- Khumairoh I, Puspitasari IM. 2016. Kultur Sel. *Farmaka*. **14**(2): 98-110.
- Loeffler AG, Hart MN. 2017. *Patofisiologi Untuk Profesi Kesehatan : Epidemiologi, Diagnosis, & Pengobatan*. Edisi 6. Alih Bahasa: Devi Yulianti. EGC. Jakarta. Hlm. 69.
- Marjoni R. 2016. *Dasar-Dasar Fitokimia untuk Diploma III Farmasi*. Trans Info Media. Jakarta. Hlm 128.
- Mescher AL. 2011. *Histologi Dasar Junqueira : Teks & Atlas*. EGC, Jakarta. Hlm. 12,13.
- Murwani EKA, Iswarin SJ. 2017. *Botani Farmasi*. PT Kanisius. Yogyakarta. Hlm. 168–170.
- Novel S, Nuswantara S, Safitri R. 2010. *Kanker Serviks dan Infeksi Human Pappiloma Virus (HPV)*. Javamedia Network. Jakarta.

- Peckham M. 2014. *At a Glance Histologi*. Penerjemah: dr. Juwalita Surapsari
Penerbit Erlangga. Jakarta. Hlm. 13
- Rahim ENAA, Ismail A, Omar MN, Rahmat UN, Ahmad WANW. 2018. GC-MS
Analysis of Phytochemical Compounds in *Syzygium polyanthum* Leaves
Extracted using Ultrasound-Assisted Method. *Pharmacognosy Journal*. **10**(1):
110-119.
- Rahmawati F. 2015. Optimasi Penggunaan Kromatografi Lapis Tipis (KLT) Pada
Pemisahan Senyawa Alkaloid Daun Pulai (*Alstonia scholaris* L.R.Br). *Skripsi*.
Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik
Ibrahim. Malang. Hlm. 35-36.
- Rang HP, Dales. 2007. *Rang's and Dale's pharmacology 6th*. Elsevier
Inc., Philadelphia.
- Ramli S, Radu S, Shaari K, Rukayadi Y. 2017. Antibacterial Activity of Ethanolic
Extract of *Syzygium polyanthum* L. (Salam) Leaves against Foodborne
Pathogens and Application as Food Sanitizer. *Hindawi BioMed Reseach
International*. **2017**: 1-7.
- Ren W, Qiao Z, Wang H, Zhu L, Zhang L. 2003. Flavonoids: Promising Anticancer
Agents. *Medicinal Research Review*. **23**(4): 519-534.
- Samudra A. 2014. Karakterisasi Ekstrak Etanol Daun Salam (*Syzygium polyanthum*
Wight) Dari Tiga Tempat Tumbuh di Indonesia. *Skripsi*. Fakultas Kedokteran
dan Ilmu Kesehatan Prodi Farmasi. Jakarta. Hlm. 58.
- Sastrohamidjojo. 1996. *Sintesis Bahan Alam*. Gadjah Mada University Press,
Yogyakarta.
- Simon EJ, Dickey JL, Hogan KA, Reece JB. 2016. *Intisri Biologi*. Edisi 6. Alih
Bahasa: Darmaring Tyas W. Penerbit Erlangga. Jakarta. Hlm. 182.
- Sriwahyuni I. 2010. Uji Fitokimia Ekstrak Tanaman Anting-anting (*Acalypha indica*
Linn) dengan variasi pelarut dan Uji Toksisitas menggunakan *Brine Shrimp*
(*Artemia salina* Laeach). *Skripsi*. Universitas Negeri Islam Maulana Malik
Ibrahim. Malang.
- Subowo S. 2014. *Imunobiologi*. Edisi 3. Sagung Seto. Jakarta. Hlm. 305, 307.
- Sudiono J. 2008. *Pemeriksaan Patologi Untuk Diagnosis Neoplasma Mulut*. EGC.
Jakarta.

- Sulistiyani N, Nurkhasanah, Mahdi L. 2017. Fraksi kloroform ekstrak etanol daun tapak liman (*Elephantopus scaber* Linn.) meningkatkan ekspresi p53 pada sel kanker payudara T47D. *Pharmaciana*. **7**(2): 141-146.
- Sun Z. 2015. The General Information of the Tumor Suppressor Gene p53 and the Protein p53. *Review Article Journal of Cancer Prevention & Current Research*. **3**(1): 1-13.
- Sutrisna EM, Trisharyanti I, Munawaroh R, Suprpto. 2016. Antioxidant and Antidiabetic Activity of 70% Ethanolic Extract of *Syzygium Polyanthum* (Wight) Leaf From Indonesia. *International Journal of Research In Ayurveda & Pharmacy IJRAP*. **7**(2): 214 – 216.
- Suyanto PY, Ahmad RU, Ferry S. 2008. Mutasi gen p53: Faktor Prediktif Kanker Payudara?. *Indonesian Journal of Cancer*. **4**: 138-143.
- Toledo M. 2011. *Operating Instructions Moisture Analyzer HB43-S*. Mettler toledo AG laboratory and weighing technologies. Switzerland. Hlm. 16, 30.
- Varghese F, Bukhari AB, Malhotra R, De A. 2014. IHC Profiler: An Open Source Plugin for the Quantitative Evaluation and Automated Scoring of Immunohistochemistry Images of Human Tissue Samples. *PLOS ONE*. **9**(5): 1–11.
- Wagener D, Velde C, Bosman F. 1996. *Onkologi ed. 5th*. Panitia Kanker RSUP Dr. Sardjito. Yogyakarta.
- Wang PL, Sait F, Winter G. 2001. The ‘wild type’ conformation of p53: epitope mapping using hybrid proteins. *Oncogene*. **20**: 2318–2324.
- Wibisono JJ. 2016. Pengaruh P53 dan YY1 Terhadap Terjadinya Kanker Serviks. *Medicinus*. **5**(1): 12-5.
- Wilapangga A, Sari LP. 2018. Analisis Fitokimia dan Antioksidan Metode DPPH Ekstrak Metanol Daun Salam (*Eugenia polyantha*). *IJOB*. **2**(1): 11-24.
- Yuliani R. 2016. Studi Ekstrak Etanol 96%, Etil Asetat, dan N-Heksan Daun Salam (*Eugenia polyantha* Wight.) Terhadap Sel Kanker Serviks (HeLa). *Skripsi*. Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA. Jakarta. Hlm. 3.
- Yuliawati S. 2018. Uji Aktivitas Apoptosis Ekstrak Etanol 96% Daun Salam (*Syzygium polyanthum* (Wight) Walp.) Terhadap Sel Kanker Serviks (HeLa). *Skripsi*. Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA. Jakarta.

Yamato K, Fen J, Kobuchi H, Nasu Y, Yamada T, Nishihara T, Ikeda Y, Kizaki M, Yoshinouchi M. 2006. Induction of Cell Death in Human Papillomavirus 18-Positive Cervical Cancer Cells by E6 siRNA. *Cancer Gene Therapy*. **13**: 234–241.

