



**UJI SITOTOKSIK FRAKSI ETIL ASETAT EKSTRAK ETANOL 70%
BIJI PINANG SIRIH (*Areca catechu* L.) TERHADAP SEL KANKER
LEUKEMIA MURIN P388 SECARA *IN VITRO***

Skripsi
Untuk melengkapi syarat-syarat guna memperoleh gelar
Sarjana Farmasi

Disusun Oleh:
Nurul Adhari
1504015291





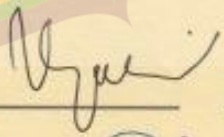




PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI DAN SAINS
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH PROF. DR. HAMKA
JAKARTA
2019

Skripsi dengan Judul

**UJI SITOTOKSIK FRAKSI ETIL ASETAT EKSTRAK ETANOL 70%
BIJI PINANG SIRIH (*Areca catechu* L.) TERHADAP SEL KANKER
LEUKEMIA MURIN P388 SECARA *IN VITRO***

Telah disusun dan dipertahankan di hadapan penguji oleh:
Nurul Adhari, NIM 1504015291

	Tanda Tangan	Tanggal
Ketua Wakil Dekan I Drs. Inding Gusmayadi, M.Si., Apt.		<u>2/10/19</u>
Penguji I Drs. H. Sediarmo, M.Farm., Apt.		<u>10-09-2019</u>
Penguji II Kriana Efendi, M.Farm., Apt.		<u>09-09-2019</u>
Pembimbing I Dr. Kusmardi, M.Sc.		<u>17-09-2019</u>
Pembimbing II Dra. Hayati, M.Farm.		<u>11-09-2019</u>
Mengetahui:		
Ketua Program Studi Kori Yati, M.Farm., Apt.		<u>17-09-2019</u>

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

ABSTRAK

UJI SITOTOKSIK FRAKSI ETIL ASETAT EKSTRAK ETANOL 70% BIJI PINANG SIRIH (*Areca catechu* L.) TERHADAP SEL KANKER LEUKEMIA MURIN P388 SECARA *IN VITRO*

Nurul Adhari
1504015291

National Cancer Institute menyebutkan terdapat 3,8% kasus kematian akibat leukemia. Pada penelitian sebelumnya disebutkan bahwa ekstrak biji pinang sirih berpotensi sebagai antikanker leukemia. Biji pinang sirih mengandung senyawa aktif seperti alkaloid, flavonoid dan tanin. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui kemampuan fraksi etil asetat biji pinang sirih dalam menghambat pertumbuhan sel kanker leukemia murin P388. Pengujian ini dilakukan secara *in vitro* dengan metode MTT Assay kemudian dibaca absorbansinya pada ELISA reader dengan panjang gelombang 630 nm. Potensi antikanker fraksi etil asetat biji pinang sirih dan doksorubisin diidentifikasi dengan menentukan nilai IC_{50} dengan analisa probit. Hasil penelitian menunjukkan bahwa fraksi etil asetat biji pinang sirih memiliki IC_{50} 32,9458 $\mu\text{g/ml}$ dan doksorubisin sebagai pembanding memiliki IC_{50} 8,1021 $\mu\text{g/ml}$. Fraksi etil asetat biji pinang sirih memiliki aktivitas sitotoksik yang sedang terhadap sel kanker leukemia murin P388. Fraksi etil asetat biji pinang sirih memiliki nilai potensi relatif sebesar 0,2459 kali doksorubisin.

Kata kunci: sitotoksik, fraksi etil asetat, *Areca catechu* L., kanker leukemia murin P388, doksorubisin

KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahim

Alhamdulillah, segala puji dan syukur ke hadirat Allah SWT karena berkat rahmat dan hidayah-Nya penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan skripsi, dengan judul: **UJI SITOTOKSIK FRAKSI ETIL ASETAT EKSTRAK ETANOL 70% BIJI PINANG SIRIH (*Areca catechu L.*) TERHADAP SEL KANKER LEUKEMIA MURIN P388 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 FFS UHAMKA, Jakarta.

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 UHAMKA, Jakarta.
2. Bapak Drs. Inding Gusmayadi, M.Si., Apt. selaku Wakil Dekan I Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA, Jakarta.
3. Ibu Dra. Sri Nevi Gantini, M.Si selaku Wakil Dekan II Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA, Jakarta.
4. Ibu Ari Widayanti, M.Farm., Apt. selaku Wakil Dekan III Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA, Jakarta.
5. Bapak Anang Rohwiyono, M.Ag selaku Wakil Dekan IV Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA, Jakarta.
6. Ibu Kori Yati, M.Farm., Apt. selaku Ketua Program Studi Farmasi Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA, Jakarta.
7. Bapak Dr. Kusmardi, M.Sc selaku pembimbing I yang telah banyak membantu dan mengarahkan penulis sehingga skripsi ini dapat diselesaikan.
8. Ibu Dra. Hayati, M.Farm selaku pembimbing II yang telah banyak membantu dan mengarahkan penulis sehingga skripsi ini dapat diselesaikan.
9. Bapak Drs. H. Sediarmo, M.Farm., Apt. selaku penguji I yang telah membantu dalam menyempurnakan skripsi ini.
10. Bapak Kriana Efendi, M.Farm., Apt. selaku penguji II yang telah membantu dalam menyempurnakan skripsi ini.
11. Ibu Dr. Siska, M.Farm., Apt. atas bimbingan dan nasihatnya selaku Pembimbing Akademik, dan para dosen yang telah memberikan ilmu dan masukan-masukan yang berguna selama kuliah dan selama penulisan skripsi.
12. Seluruh staf laboratorium Departemen Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia yang telah memberikan pengaruh selama penelitian.
13. Pimpinan dan seluruh staf kesekretariatan yang telah membantu segala administrasi yang berkaitan dengan penelitian dan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa dalam penulisan ini masih 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, Agustus 2019
Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
ABSTRAK	iii
KATA PENGANTAR	iv
DAFTAR ISI	v
DAFTAR TABEL	vii
DAFTAR GAMBAR	viii
DAFTAR LAMPIRAN	ix
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Permasalahan Penelitian	3
C. Tujuan Penelitian	3
D. Manfaat Penelitian	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	4
A. Landasan Teori	4
1. Tanaman Pinang Sirih (<i>Areca catechu</i> L.)	4
2. Simplisia	5
3. Ekstraksi dan Ekstrak	5
4. Fraksinasi	6
5. Kanker dan Siklus Sel Kanker	6
6. Kanker Leukemia	7
7. Obat-obat Antikanker	8
8. Doksorubisin	9
9. Sel Leukemia Murin P388	9
10. Uji Sitotoksik dengan Metode MTT <i>Assay</i>	10
B. Kerangka Berpikir	10
C. Hipotesis	11
BAB III METODOLOGI PENELITIAN	12
A. Tempat dan Waktu Penelitian	12
1. Tempat Penelitian	12
2. Waktu Penelitian	12
B. Alat dan Bahan Penelitian	12
1. Alat Penelitian	12
2. Bahan Penelitian	12
C. Prosedur Penelitian	13
1. Pengumpulan Bahan	13
2. Determinasi Tanaman	13
3. Pembuatan Serbuk Simplisia Biji Pinang Sirih	13
4. Pembuatan Ekstrak dan Fraksi Biji Pinang Sirih	13
5. Pemeriksaan Karakteristik Mutu Ekstrak	14
6. Skrinning Fitokimia Ekstrak dan Fraksi Etil Asetat Biji Pinang Sirih	15
7. Sterilisasi Alat	16
8. Pembuatan Reagen	16
9. Pengujian Sitotoksik Fraksi Etil Asetat Terhadap	

	Sel Kanker Leukemia Murin P388	17
	10. Analisa Data	18
BAB IV	HASIL DAN PEMBAHASAN	19
	A. Hasil Determinasi Tanaman	19
	B. Hasil Pengumpulan Bahan Uji	19
	C. Hasil Ekstraksi dan Fraksinasi	19
	D. Hasil Pemeriksaan Karakteristik Mutu Ekstrak dan Fraksi Etil Asetat Biji Pinang Sirih	21
	1. Pemeriksaan Organoleptis	21
	2. Hasil Uji Kadar Air	21
	3. Hasil Uji Kadar Abu	21
	4. Hasil Skrinning Fitokimia Ekstrak dan Fraksi	22
	5. Hasil Uji Kromatografi Lapis Tipis Fraksi Etil Asetat	23
	E. Hasil Pengujian Sitotoksik Fraksi Etil Asetat Biji Pinang Sirih	24
BAB V	SIMPULAN DAN SARAN	29
	A. Simpulan	29
	B. Saran	29
	DAFTAR PUSTAKA	30
	LAMPIRAN	35



DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Uji Skrinning Fitokimia Ekstrak dan Fraksi Etil Asetat Biji Pinang Sirih dengan Pereaksi Warna	15
Tabel 2. Uji Skrinning Fitokimia Fraksi Etil Asetat Biji Pinang Sirih dengan Kromatografi Lapis Tipis	16
Tabel 3. Hasil Ekstraksi dan Fraksinasi Biji Pinang Sirih	19
Tabel 4. Hasil Pemeriksaan Organoleptis Ekstrak dan Fraksi Etil Asetat Biji Pinang Sirih	21
Tabel 5. Hasil Skrinning Fitokimia Ekstrak dan Fraksi Etil Asetat Biji Pinang Sirih	22
Tabel 6. Hasil Uji KLT Fraksi Etil Asetat Biji Pinang Sirih	23
Tabel 7. Hasil Pengujian Sitotoksik Fraksi Etil Asetat Biji Pinang Sirih Terhadap Sel Kanker Leukemia Murin P388	25
Tabel 8. Hasil Pengujian Sitotoksik Doksorubisin Terhadap Sel Kanker Leukemia Murin P388	25



DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. (a) Buah Pinang Sirih (b) Biji Pinang Sirih	4
Gambar 2. Grafik Hubungan Log Konsentrasi dengan Probit Pemberian Fraksi Etil Asetat Biji Pinang Sirih terhadap Sel Kanker Leukemia Murin P388	26



DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Hasil Determinasi	35
Lampiran 2. Skema Prosedur Penelitian	36
Lampiran 3. Skema Prosedur Ekstraksi dan Fraksinasi <i>Areca catechu</i> L.	37
Lampiran 4. Perhitungan Rendemen Ekstrak dan Fraksi Etil Asetat Biji Pinang Sirih	38
Lampiran 5. Hasil Kadar Air	39
Lampiran 6. Hasil Perhitungan Uji Kadar Abu	40
Lampiran 7. Hasil Skrinning Fitokimia Ekstrak Etanol 70% Biji Pinang Sirih	41
Lampiran 8. Hasil Skrinning Fitokimia Fraksi Etil Asetat Biji Pinang Sirih	42
Lampiran 9. Hasil Identifikasi Kandungan Metabolit Sekunder Fraksi Etil Asetat Biji Pinang Sirih dengan Metode KLT	43
Lampiran 10. Perhitungan Konsentrasi Larutan Uji Fraksi Etil Asetat Biji Pinang Sirih dan Doksorubisin	44
Lampiran 11. Prosedur Kerja MTT Assay	46
Lampiran 12. Pemetaan Pengisian Larutan Uji	47
Lampiran 13. Hasil Data Absorbansi Fraksi Etil Asetat Biji Pinang Sirih dan Doksorubisin pada Panjang Gelombang 630 nm	48
Lampiran 14. Perhitungan Persen Inhibisi Larutan Uji Fraksi Etil Asetat Biji Pinang Sirih terhadap Sel Kanker Leukemia Murin P388	49
Lampiran 15. Perhitungan Persen Inhibisi Doksorubisin terhadap Sel Kanker Leukemia Murin P388	52
Lampiran 16. Grafik Hubungan (A) Log Konsentrasi dengan Probit Pemberian Fraksi Etil Asetat Biji Pinang Sirih (B) Log Konsentrasi dengan Probit Pemberian Doksorubisin terhadap Sel Kanker Leukemia Murin P388	55
Lampiran 17. Perhitungan Potensi Relatif antara Fraksi Etil Asetat Biji Pinang Sirih Dibandingkan dengan Doksorubisin	56
Lampiran 18. Alat dan Bahan Penelitian	57

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Kanker merupakan pembentukan jaringan baru yang abnormal, pertumbuhannya berlebihan dan tidak terkendali yang ditandai dengan kerusakan pada DNA serta memiliki kemampuan untuk menyerang dan merusak jaringan lainnya (Liwidjaja dan Kuntaraf 2018). Usia, jenis kelamin, kondisi sistem imun, serta kondisi kesehatan penderita dapat mempengaruhi kecepatan pertumbuhan kanker. Pada tahun 2018, terdapat sebanyak 18,1 juta kasus kanker baru dengan angka kematian sebesar 9,6 juta kematian (Globocan 2018). Menurut WHO pada tahun 2017 lebih dari 14 juta orang akan mengalami kanker setiap tahun, diprediksikan akan meningkat lebih dari 21 juta kasus baru akibat kanker pada tahun 2030. Kanker merupakan salah satu penyebab utama kematian 90.000 anak setiap tahun. Jenis penyakit kanker anak cenderung berbeda dengan kanker pada dewasa. Secara umum, sepertiga dari kanker anak adalah kanker leukemia. Dalam kurun waktu 4 tahun terdapat terdapat 163 kasus baru dan 91 kematian pada anak karena penyakit leukemia di Rumah Sakit Dharmais Jakarta (Kemenkes 2015).

Leukemia adalah suatu penyakit keganasan yang disebabkan oleh adanya abnormalitas gen pada sel hematopoetik sehingga menyebabkan proliferasi klonal dari sel-sel yang tidak terkendali, sekitar 40% leukemia terjadi pada anak (Widagdo 2012). *American Cancer Society* (2019) menyebutkan pada tahun 2019 diperkirakan terdapat 61.780 kasus baru kanker leukemia, dan terdapat 22.840 kasus kematian akibat kanker leukemia. *National Cancer Institute* (2019) juga menyebutkan terdapat 3,5% kasus baru kanker leukemia, dan 3,8% kasus kematian akibat kanker leukemia. Di Amerika Serikat diperkirakan sebanyak 176.200 orang menderita leukemia, limfoma dan mieloma, kanker leukemia memiliki persentase 35% jika dibandingkan dengan 2 penyakit tersebut (*American Cancer Society* 2019). Leukemia terjadi karena beberapa faktor diantaranya radiasi, faktor leukemogenik, dan virus. Penderita leukemia biasanya menunjukkan gejala mudah terpapar infeksi, pendarahan, nyeri tulang, nyeri perut, pembengkakan kelenjar limpa, dan kesulitan bernapas (Yuni 2015).

Pengobatan yang dapat dilakukan pada pasien kanker adalah pembedahan, radiasi, kemoterapi, dan transplantasi sumsum tulang. Beberapa dari obat kemoterapi memiliki mekanisme kerja dengan menginduksi sitotoksitas seperti dengan mempengaruhi transkripsi replikasi DNA, aktivasi signal reseptor kematian, serta aktivasi jalur mitokondria. Di samping itu, obat kemoterapi mempunyai efek samping salah satunya adalah dapat mengganggu kinerja tubuh seperti toksisitas renal atau supresi tulang rawan (Florea *et al.* 2011). Upaya untuk mengurangi efek samping tersebut adalah dengan mengembangkan penggunaan bahan alam yang dapat menggantikan peran obat kemoterapi sintetis dan relatif lebih efektif dalam meningkatkan daya tahan tubuh pasien kanker (Rizki dkk. 2015). Pinang-pinangan (*Arecaceae*) termasuk salah satu keluarga tanaman yang berpotensi sebagai tanaman obat (Kumoro 2015). Salah satu bagian tanaman yang berpotensi sebagai antikanker adalah biji pinang (*Areca catechu* L.) yang termasuk dalam famili *Arecaceae* (Meiyanto dkk. 2008).

Pinang sirih berfungsi memiliki potensi antikanker (Meiyanto dkk. 2008). Pinang sirih mengandung karbohidrat, lemak, polifenol, flavonoid, alkaloid, tanin, dan mineral (Jaiswal *et al.* 2011) serta arekolin, arekaidin, guvasin, guvakolin, isoguvasin, gula, resin (Depkes RI 1989). Senyawa yang diduga memiliki aktivitas antikanker pada biji pinang sirih yaitu alkaloid, flavonoid dan tanin (Sharan *et al.* 2012). Berdasarkan penelitian terbaru dari *Winship Cancer Institute of Emory University*, arekolin hidrobromida merupakan senyawa utama dari pinang sirih yang dilaporkan dapat menghambat pertumbuhan sel kanker (Bhat *et al.* 2018).

Sel kultur (*cell line*) adalah sel yang dapat berproliferasi pada media kultur secara *in vitro*. Dalam penelitian tingkat *in vitro* banyak digunakan sel kultur untuk uji senyawa dalam ekstrak maupun fraksi dari suatu tanaman (Rosdiana dan Hadisaputri 2014). *Cell line* sering dipakai dalam penelitian uji sitotoksik karena mudah penanganannya, memiliki kemampuan replikasi yang tidak terbatas serta memiliki homogenitas yang tinggi (Burdal *et al.* 2003). Leukemia murin P388 dan L1210 keduanya diinduksi secara kimiawi pada DBA/2 tikus dengan mengecat kulitnya menggunakan *methylcholanthrene* (Dykes dan Waud 2008). Sak dan

Everaus (2015) melaporkan bahwa leukemia murin P388 terbukti lebih sensitif daripada leukemia L1210.

Pada penelitian sebelumnya yang telah dilakukan oleh Meiyanto dkk. (2008) melaporkan bahwa ekstrak etanol biji buah pinang memiliki potensi antikanker terhadap sel kanker payudara (MCF-7) dengan nilai IC_{50} 77 μ g/ml. A'yun (2016) melaporkan bahwa ekstrak etanol biji pinang (*Areca catechu* L.) memiliki aktivitas sitotoksik terhadap sel kanker leukemia L1210 dengan nilai IC_{50} 24,7279 μ g/ml. Sari *et al.* (2017) melaporkan bahwa ekstrak etanol 96% biji pinang sirih memiliki aktivitas antikanker terhadap sel kanker HSC-3 dengan nilai IC_{50} 164,06 μ g/ml.

Berdasarkan hasil penelitian sebelumnya, belum ada pengujian sitotoksik terhadap sel kanker leukemia murin P388 menggunakan fraksi etil asetat biji pinang sirih (*Areca catechu* L.). Oleh sebab itu, dilakukan penelitian mengenai uji sitotoksik dengan metode MTT Assay terhadap sel kanker leukemia murin P388 dari fraksi etil asetat biji pinang sirih (*Areca catechu* L.) secara *in vitro*.

B. Permasalahan Penelitian

Apakah fraksi etil asetat ekstrak etanol 70% biji pinang sirih (*Areca catechu* L.) memiliki aktivitas sitotoksik terhadap sel kanker leukemia murin P388 secara *in vitro*?

C. Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas sitotoksik fraksi etil asetat ekstrak etanol 70% biji pinang sirih (*Areca catechu* L.) terhadap sel kanker leukemia murin P388 secara *in vitro*.

D. Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah kepada masyarakat mengenai efek antikanker biji pinang sirih (*Areca catechu* L.) terhadap sel kanker leukemia sehingga dapat dijadikan sebagai salah satu alternatif obat kanker.

DAFTAR PUSTAKA

- Agustina W, Nurhamidah, Handayani D. 2017. Skrinning Fitokimia dan Aktivitas Antioksidan Beberapa Fraksi dari Kulit Batang Jarak (*Ricinus communis* L.). *Jurnal Pendidikan dan Ilmu Kimia*. 1(2): Hlm. 118
- American Cancer Society. 2019. *Cancer Statistics Center*. <https://cancerstatisticscenter.cancer.org/#!/cancer-site/Leukemia>. Diakses 17 Juli 2019
- A'yun Q. 2016. Uji Sitotoksisitas Ekstrak Etanol Biji Pinang (*Areca catechu* L.) Terhadap Sel Kanker Leukemia L1210 Secara *In Vitro*. *Skripsi*. Fakultas Kedokteran Dan Ilmu Kesehatan UIN, Jakarta. Hlm. 54
- Bhat K, Ashwin D, Mythri S, Bhat S. 2018. Arecanut (*Areca catechu* L.) is not carcinogenic but cures cancer: A bibliography. *Internasional Journal of Medical and Health Research*. 4(1): Hlm. 37
- Bruton L, Lazo JS, Parker KL. 2005. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 11th Edition*. Lange. McGrawHill. Hlm. 1358
- Burdal ES, Hanby MA, Landsdown RJM, Speirs V. 2003. Breast Cancer Cell Lines. *Breast Cancer Res*. 5(2): Hlm. 90
- Cancer Chemopreventio Research Center (CCRC). 2010. *Protokol Uji Sitotoksik Panen Sel*. Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada. Yogyakarta. Hlm. 3
- Cancer Chemopreventio Research Center (CCRC). 2010. *Protokol Uji Sitotoksik Pembuatan Media*. Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada. Yogyakarta. Hlm. 4
- Cancer Chemopreventio Research Center (CCRC). 2010. *Protokol Uji Sitotoksik Perhitungan Sel*. Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada. Yogyakarta. Hlm. 3
- Cancer Chemopreventio Research Center (CCRC). 2013. *Protokol Uji Sitotoksik Metode MTT*. Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada. Yogyakarta. Hlm. 1-5
- Cheng HL, Su SJ, Huang LW, Hsieh BS, Hu YC, Hung TC, Chang KL. 2010. Arecoline Induces HA22T/VGH Hepatoma Cells to Undergo of STAT3 and RhoA Activation. *Molecular Cancer*. 9(126): Hlm. 3
- Childs AC, Phaneuf SL, Dirks AJ, Phillips TL. 2002. Doxorubicin Treatment *in Vivo* Causes Cytochrome c Release and Cardiomyocyte Apoptosis, As Well As Increased Mitochondrial Efficiency, Superoxide Dismutase Activity, and Bcl-2:Bax Ratio. *Cancer Research*. 62(16): Hlm. 4595
- Damayanti F, Wathon S. 2017. Peningkatan Performa Pertumbuhan Kultur Sel Fibroblas dan Aplikasinya Untuk Perbaikan Jaringan yang Rusak. *Journal BioTrends*. 8(2): Hlm. 35

- Darwis D. 2000. *Teknik Dasar Laboratorium dalam Penelitian Senyawa Bahan Alam Hayati*. Padang. Universitas Andalas. Hlm: 98
- Dean JR. 2009. *Extraction Techniques In Analytical Science*. London. A John Wiley and Sons, Ltd. Hlm. 46
- Departemen Kesehatan RI. 1985. *Cara Pembuatan Simplisia*. Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan. Jakarta. Hlm. 6
- Departemen Kesehatan RI. 1989. *Materia Medika Indonesia Jilid V*. Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan. Jakarta. Hlm. 55, 57
- Departemen Kesehatan RI. 2000. *Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat*. Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan. Jakarta. Hlm. 3, 5, 10, 15, 17, 31
- Departemen Kesehatan RI. 2001. *Inventaris Tanaman Obat Indonesia Jilid 2*. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. Jakarta. Hlm. 33-34
- Diyah NW, Hardjono S. 2008. *Kimia Medisinal Edisi 2*. Airlangga University Press. Surabaya. Hlm. 165
- Dykes DJ, Waud WR. 2008. *Murine L1210 and P388 Leukemias In Pharmagenomic in Drug Discovery and Development*. Humana Press inc. Totowa NJ. Hlm. 23, 28
- Ergina, Siti N, Indarini DP. 2014. Uji Kualitatif Senyawa Metabolit Sekunder Pada Daun Palado (*Agave angustifolia*) yang Diekstraksi dengan Pelarut Air dan Etanol. *Jurnal Akademika Kimia*. 3(3): Hlm. 169
- Florea AM, Busselberg D. 2011. Cisplatin as an anti-tumor drug: Cellular mechanisms of activity, drug resistance and induced side effects. *Cancers*. 3(1): Hlm. 1354
- Globocan. 2018. *New Global Cancer Data*. Diambil dari: uicc.org. Diakses 16 Juli 2019
- Han X, Pan J, Ren D, Cheng Y, Fan P, Lou H. 2008. Naringenin-7-O-glucoside protects against doxorubicin-induced toxicity in H9c2 cardiomyocytes by induction of endogenous antioxidant enzymes. *Food and Chemical Toxicology*. **46(9)**: Hlm. 3142
- Hanani E. 2015. *Analisis Fitokimia*. EGC. Jakarta. Hlm. 87, 149
- Jaiswal P, Kumar P, Singh, VK, Singh DK. 2011. *Areca catechu L.: A Valuable Herbal Medicine Againts Different Health Problems*. *Res J Med Plant*. 5(2): Hlm. 147
- Katzung, Bertram G. 2004. *Farmakologi Dasar dan Klinik Buku 3 Edisi 8*. Terjemahan: Bagian Farmakologi FK Universitas Airlangga. Salemba Medika. Jakarta. Hlm. 300-332
- Kementrian Kesehatan RI. 2011. *Pedoman Interpretasi Data Klinik*. Kementrian Kesehatan RI. Jakarta. Hlm.16

- Kementrian Kesehatan RI. 2015. *Buletin Jendela Data dan Informasi Kesehatan: Situasi Penyakit Kanker*. Jakarta: Pusat Data dan Informasi Kementrian Kesehatan RI. Jakarta
- Kristianti AN, Aminah NS, Tanjung M, Kurniadi B. 2008. *Buku Ajar Fitokimia*. Surabaya. Airlangga University Press. Hlm. 73
- Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. 2007. *Buku Ajar Patologi Edisi 7 Vol. 1*. Jakarta. Penerbit Buku Kedokteran EGC. Hlm. 67
- Kumoro AC. 2015. *Teknologi Ekstraksi Senyawa Bahan Aktif dari Tanaman Obat*. Yogyakarta. Penerbit Plantaxia. Hlm. 3, 22, 72-74
- Lukas S. 2011. *Formulasi Steril*. Yogyakarta. Andi. Hlm. 108-109, 113
- Liwidjaja KH, Kuntaraf JO. 2018. *Mengenal Kanker dan Antikanker*. Bandung. Indonesia Publishing House. Hlm. 14
- Ma'unah E. 2016. Faktor-faktor yang Berhubungan dengan Kejadian Leukemia Anak di Kota Semarang. *Skripsi*. Fakultas Ilmu Keolahragaan UNNES. Semarang. Hlm. 20-21
- Marjoni R. 2016. *Dasar-dasar Fitokimia Untuk Diploma III Farmasi*. Jakarta. Trans Info Media. Hlm. 42
- Markham KR. 1988. *Cara Mengidentifikasi Flavonoid*. Terjemahan: Kosasih Padmawinata. Penerbit ITB. Bandung. Hlm. 48
- Meiyanto E, Susidarti RA, Handayani S, Rahmi F. 2008. Ekstrak Etanolik Biji Buah Pinang (*Areca catechu* L.) Mampu Menghambat Proliferasi dan Memacu Apoptosis Sel MCF-7. *Majalah Farmasi Indonesia*. 19(1): Hlm. 12-13
- Mustafida RY, Munawir A, Dewi R. 2014. Efek Antiangiogenik Ekstrak Etanol Buah Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa* (Scheff) Boerl.) pada Membran Korio Alantois (CAM) Embrio Ayam. *E-jurnal Pustaka Kesehatan*. 2(1): Hlm. 6
- National Cancer Institute. 2019. *Cancer Stat Facts: Leukemia*. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/leuks.html>. Diakses 17 Juli 2019
- Nursidika P, Saptarini O, Rafiqua N. 2014. Aktivitas Antimikrob Fraksi Ekstrak Etanol Buah Pinang (*Areca catechu* L) pada Bakteri *Methicillin Resistant Staphylococcus aureus*. *Jurnal MKB*. 46(2): Hlm. 98
- Odugbemi T. 2008. *A Textbook of Medicinal Plants from Nigeria*. Nigeria. University of Lagos Press. Hlm. 219-220
- Otsuka H. 2006. *Natural Product Isolation*. New Jersey. Humana Press. Hlm. 269-270
- Paputungan Z, Wonggo D, Kaseger BE. 2017. Uji Fitokimia dan Aktivitas Antioksidan Buah Mangrove *Sonneratia alba* di Desa Nunuk Kecamatan Pinolosian Kabupaten Bolaang Mongondow Selatan. *Jurnal Media*

Teknologi Hasil Perikanan. 5(3): Hlm. 193

- Petrina R, Alimuddin AH, Harlia. 2017. Uji Aktivitas Antioksidan dan Toksisitas Kulit Biji Pinang Sirih (*Areca catechu* L.). *Jurnal Kimia Khatulistiwa*. 6(2): Hlm. 73
- Pithayanukul P, Nithitanakool S, Bavovada R. 2009. Hepatoprotective Potential of Extracts from Seeds of *Areca catechu* and Nutgalls of *Quercus infectoria*. *Molecules*. 14(12): Hlm. 4988
- Priyanto. 2009. *Toksikologi*. Mekanisme, Terapi Antidotum, dan Penilaian Risiko. Lembaga Studi dan Konsultasi Farmakologi (Lenskonfi). Depok. Hlm. 179
- Puspita MD. 2010. Identifikasi Kandungan Tanin dalam Ekstrak Etanolik Daun Jati Belanda (*Guazuma ulmifolia* Lamk.) dari Kebun Tanaman Obat Universitas Sanata Dharma dengan Metode KLT Densitometri. *Skripsi*. Fakultas Farmasi Universitas Sanata Dharma, Yogyakarta. Hlm. 54
- Ren W, Qiao Z, Wang H, Zhu L, Zhang L. 2003. Flavonoids: Promising Anticancer Agents. *Journal Medicinal Research Review*. 23(4): Hlm. 525
- Rizki KP, Rochmah WW, Cempaka NG, Hartono S, Fifteen A. 2015. Aktivitas Antikanker Pektin Kulit Buah Kakao Terhadap Jumlah Sel Goblet Kolon. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*. 2(3): Hlm. 76
- Robinson T. 1995. *Kandungan Senyawa Organik Tumbuhan Tinggi*. Terjemahan: Kosasih Padmawinata. Penerbit ITB. Bandung. Hlm. 78
- Rosdiana A, Hadisaputri YE. 2014. Review Artikel: Studi Pustaka Tentang Prosedur Kultur Sel. *Farmaka*. 14(1): Hlm. 237
- Saifudin A. 2014. *Senyawa Alam Metabolit Sekunder Teori, Konsep, dan Teknik Pemurnian Edisi 1*. Yogyakarta. Deepublish. Hlm. 49
- Sak K, Everaus H. 2015. Use of Murine L1210 and P388 Lymphocytic Leukemia Cells in Cytotoxic Studies of Flavonoids. *International Journal of Phytomedicine*. 7(2): Hlm. 131
- Sangi M, Runtuwene MRJ, Simbala HEI, Makang VMA. 2008. Analisis Fitokimia Tumbuhan Obat di Kabupaten Minahasa Utara. *Chem Prog*. 1(1). Hlm: 52
- Sari LM, Subita GP, Auerkari EI. 2017. Antioxidant and Cytotoxicity Activity of *Areca* nut (*Areca catechu* L.) Extract as Natural Anticancer Agent for Oral Squamous Cell Carcinoma. *Oral Health Dent Manag*. 16(3): Hlm. 67
- Setiabudi DA, Tukiran. 2017. Uji Skinning Fitokimia Ekstrak Metanol Kulit Batang Tumbuhan Klampok Watu (*Syzygium litorale*). *UNESA Journal of Chemistry*. 6(3): Hlm. 156-157
- Sharan RN, Mehrotra R, Choudhury Y, Asotra K. 2012. Association of Betel nut with Carcinogenesis: Revisit with a Clinical Perspective. *PLOS ONE*. 7(8): Hlm. 4

- Stahl E. 1969. *Thin Layer Chromatography: A Laboratory Handbook*. Tokyo. Toppan Company Limited.
- Staples GW, Bevacqua RF. 2006. Areca catechu (betel nut palm). *Species Profiles for Pacific Island Agroforestry*. 1(3): Hlm. 3
- Sukardiman, Wiwied E, Pharmasinta PH. 2006. Aktivitas Antikanker dan Induksi Apoptosis Fraksi Kloroform Daun Pepaya (*Carica papaya* L.) terhadap Kultur Sel Kanker Mieloma. *Media Kedokteran Hewan*. 22(2): Hlm. 107
- Wang CK, Lee WH. 1996. Separation, Characteristics, and Biological Activities of Phenolics in Areca Fruit. *Jurnal Agricultural and Food Chemistry*. 44(8): Hlm. 98
- Widagdo. 2012. *Masalah dan Tatalaksana Penyakit Infeksi Pada Anak*. Jakarta. CV Sagung Seto. Hlm. 228
- Wirawan R. 2003. *Pendidikan Berkesinambungan Patologi Klinik*. Jakarta. Bagian Patologi Klinik FKUI. Hlm. 129-130
- Yuni NE. 2015. *Kelainan Darah*. Yogyakarta. Nuha Medika. Hlm. 87

