



**UJI SITOTOKSIK FRAKSI ETIL ASETAT EKSTRAK ETANOL 70%
BIJI PINANG SIRIH (*Areca catechu* L.) TERHADAP SEL KANKER
PAYUDARA (MCF-7) SECARA *IN VITRO***

Skripsi
Untuk melengkapi syarat-syarat guna memperoleh gelar
Sarjana Farmasi

Disusun Oleh:
Rifdah Auliya Arsan
1504015322







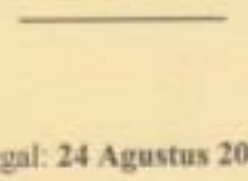


PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI DAN SAINS
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH PROF. DR. HAMKA
JAKARTA
2019

Skripsi dengan Judul

**UJI SITOTOKSIK FRAKSI ETIL ASETAT EKSTRAK ETANOL 70%
BLI PINANG SIRIH (*Areca catechu* L.) TERHADAP SEL KANKER
PAYUDARA (MCF-7) SECARA *IN VITRO***

Telah disusun dan dipertahankan di hadapan penguji oleh:
Rifdah Auliya Arsan, NIM 1504015322

	Tanda Tangan	Tanggal
Ketua <u>Wakil Dekan I</u> Drs. Inding Gusmayadi, M.St., 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:		<u>17-09-2019</u>
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 PAYUDARA (MCF-7) SECARA *IN VITRO*

Rifdah Auliya Arsan
1504015322

Kanker payudara adalah suatu penyakit di mana terjadi pertumbuhan tidak terkontrol dari jaringan payudara. Upaya penemuan obat-obat herbal khususnya antikanker semakin meningkat. Salah satu bahan alam yang dapat dikembangkan potensinya sebagai antikanker yaitu biji pinang sirih. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui efek sitotoksik dari fraksi etil asetat biji pinang sirih (*Areca catechu* L.) terhadap sel kanker payudara (MCF-7). Fraksi etil asetat biji pinang sirih mengandung senyawa flavonoid, tanin, dan alkaloid. Uji sitotoksik dilakukan menggunakan metode *MTT Assay* dan terdapat 3 perlakuan yaitu kontrol uji (fraksi), kontrol positif (doxorubicin), dan kontrol sel. Data yang diperoleh berupa hasil pengukuran absorbansi menggunakan *ELISA reader* dengan panjang gelombang 630 nm, kemudian dianalisa menggunakan analisis probit. Hasil penelitian menunjukkan fraksi etil asetat biji pinang sirih menghasilkan nilai IC_{50} 51,0387 $\mu\text{g/ml}$ terhadap sel kanker payudara (MCF-7) dan memiliki potensi relatif dengan nilai 0,1940 kali doxorubicin. Kesimpulan bahwa fraksi etil asetat biji pinang sirih memiliki sifat sitotoksik kategori sedang terhadap sel MCF-7.

Kata kunci: Sitotoksik, fraksi etil asetat, *Areca catechu* L., kanker payudara (MCF-7)

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 FRAKSI ETIL ASETAT EKSTRAK ETANOL 70% BIJI PINANG SIRIH (*Areca catechu L.*) TERHADAP SEL KANKER PAYUDARA (MCF-7) SECARA *IN VITRO*”**.

Penulisan skripsi ini dimaksudkan untuk memenuhi tugas akhir sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Sarjana Farmasi pada Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi dan Sains Universitas Muhammadiyah Prof. DR. HAMKA Jakarta.

Pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan terimakasih 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 Fakultas Farmasi dan Sains Universitas Muhammadiyah Prof. DR. HAMKA, Jakarta.
7. Ibu Dwitiyanti M.Farm., Apt. selaku pembimbing akademik yang telah memberikan bimbingan dan arahan dari awal hingga akhir kelulusan ini.
8. Bapak Dr. Kusmardi, M.Sc. selaku pembimbing I dan Ibu Dra. Hayati, M. Farm selaku pembimbing II yang telah banyak membimbing dan mengarahkan penulis sehingga skripsi ini dapat diselesaikan.
9. Bapak Drs. H. Sediarmo, M.Farm., Apt. selaku penguji I dan Bapak Kriana Efendi, M.Farm., Apt. selaku penguji II yang telah membantu dalam menyempurnakan skripsi ini.
10. Pimpinan dan seluruh staf kesekretariatan yang telah membantu segala administrasi yang berkaitan dengan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa dalam penulisan skripsi ini masih memiliki banyak kekurangan karena keterbatasan ilmu dan kemampuan penulis. Untuk itu kritik dan saran dari pembaca sangat diharapkan. Penulis berharap agar skripsi ini dapat bermanfaat bagi semua pihak yang membacanya.

Jakarta, Agustus 2019

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR 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	2
C. Tujuan Penelitian	2
D. Manfaat Penelitian	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	4
A. Landasan Teori	4
1. Tanaman Pinang Sirih	4
2. Simplisia	5
3. Ekstrak dan Ekstraksi	5
4. Fraksinasi	6
5. Kanker	6
6. Siklus Sel Kanker	7
7. Kanker Payudara	7
8. Obat Obat Antikanker	8
9. Doxorubicin	9
10. Sel MCF-7	10
11. Uji Sitotoksik dengan Metode MTT Assay	10
B. Kerangka Berpikir	11
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	12
1. Alat	12
2. Bahan	12
C. Prosedur Kerja	13
1. Pengumpulan Bahan	13
2. Determinasi Tanaman	13
3. Pembuatan Simplisia Biji Pinang Sirih	13
4. Pembuatan Ekstrak Biji Pinang Sirih	13
5. Pembuatan Fraksi Biji Pinang Sirih	13
6. Pemeriksaan Mutu Ekstrak	14
7. Penapisan Fitokimia Ekstrak dan Fraksi	15
8. Sterilisasi Alat	16
9. Pembuatan Reagen	16
10. Pengujian Sitotoksik	17

	11. Analisa Data	19
BAB IV	HASIL DAN PEMBAHASAN	20
	A. Determinasi Tanaman	20
	B. Pengumpulan Bahan dan Pembuatan Serbuk	20
	C. Ekstraksi dan Fraksinasi	21
	D. Karakteristik Ekstrak dan Fraksi	22
	1. Pemeriksaan Organoleptis	22
	2. Kadar Abu	22
	3. Kadar Air	23
	E. Penapisan Fitokimia	23
	F. Uji Sitotoksik dengan Metode MTT	24
BAB V	SIMPULAN DAN SARAN	30
	A. Simpulan	30
	B. Saran	30
	DAFTAR PUSTAKA	31
	LAMPIRAN	35



DAFTAR TABEL

		Halaman
Tabel 1.	Penapisan Fitokimia dengan Uji Reaksi Warna	15
Tabel 2.	Penapisan Fitokimia dengan Metode KLT	16
Tabel 3.	Hasil Pengumpulan Bahan dan Serbuk	20
Tabel 4.	Hasil Ekstraksi dan Fraksi Biji Pinang Sirih	21
Tabel 5.	Hasil Pemeriksaan Organoleptis Serbuk, Ekstrak dan Fraksi Etil Asetat Biji Pinang Sirih	22
Tabel 6.	Hasil Kadar Abu dan Kadar Air Ekstrak Etanol 70% Biji Pinang	23
Tabel 7.	Hasil Uji Warna Ekstrak Etanol 70% dan Fraksi Etil Asetat	23
Tabel 8.	Hasil Uji Fraksi Etil Asetat dengan Metode KLT	24
Tabel 9.	Hasil Sitotoksik Fraksi Etil Biji Pinang Terhadap Sel MCF-7	26
Tabel 10.	Hasil Sitotoksik Doxorubicin Terhadap Sel MCF-7	27



DAFTAR GAMBAR

		Halaman
Gambar 1.	Biji Pinang Sirih	4
Gambar 2.	Grafik Hubungan antara Log Konsentrasi dengan Probit Fraksi Etil Asetat Biji Pinang Sirih Terhadap Sel MCF-7	27
Gambar 3.	Grafik Hubungan antara Log Konsentrasi dengan Probit Doksorubisin Terhadap Sel MCF-7	28
Gambar 4.	Ekstrak Etanol 70% Biji Pinang Sirih	39
Gambar 5.	Fraksi Etil Asetat Biji Pinang Sirih	39



DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1.	Hasil Determinasi Biji Pinang Sirih 35
Lampiran 2.	Hasil Uji Kadar Air Ekstrak Biji Pinang Sirih 36
Lampiran 3.	Skema Prosedur Penelitian 37
Lampiran 4.	Skema Uji Sitotoksik dengan Metode MTT <i>Assay</i> 38
Lampiran 5.	Perhitungan Rendemen Ekstrak Etanol dan Fraksi 39
Lampiran 6.	Hasil Perhitungan Kadar Abu Ekstrak Etanol 70% 41
Lampiran 7.	Hasil Uji Skrinning Fitokimia Ekstrak Etanol 70% 42
Lampiran 8.	Hasil Uji Skrinning Fitokimia Fraksi Etil Asetat 43
Lampiran 9.	Hasil Uji KLT Fraksi Etil Biji Pinang Sirih 44
Lampiran 10.	Pembuatan Larutan Uji Fraksi Etil Biji Pinang Sirih 45
Lampiran 11.	Pembuatan Larutan Doxorubicin 46
Lampiran 12.	Pemetaan dan Pengisian Sumuran Larutan Uji Fraksi 47
Lampiran 13.	Data Hasil Pembacaan Menggunakan ELISA <i>Reader</i> Panjang Gelombang 630 nm 49
Lampiran 14.	Hasil Uji Sitotoksik Fraksi Etil Asetat Ekstrak Etanol 70% Terhadap Sel MCF-7 50
Lampiran 15.	Hasil Sitotoksik Doxorubicin Terhadap Sel MCF-7 52
Lampiran 16.	Perhitungan Perbandingan Potensi Relatif Fraksi Etil Asetat Biji Pinang Sirih 54
Lampiran 17.	Bahan-bahan yang Digunakan dalam Penelitian 55
Lampiran 18.	Alat-alat yang Digunakan dalam Penelitian 56

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Kanker adalah penyakit yang ditandai dengan pertumbuhan sel yang tidak terkendali dan penyebaran sel yang abnormal, jika penyebaran sel tidak terkontrol maka dapat menyebabkan kematian. Penyebab penyakit kanker biasanya faktor gaya hidup seperti merokok, obesitas, atau faktor genetik (*American Cancer Society* 2019). Menurut *World Health Organization* (WHO) (2018) menjelaskan bahwa penyakit kanker di dunia mengalami peningkatan menjadi 18,1 juta kasus baru dan 9,6 juta kematian pada tahun 2018. Satu dari 5 pria dan satu dari 6 wanita di dunia mengalami penyakit kanker, lalu satu dari 8 pria dan satu dari 11 wanita meninggal karena penyakit kanker. Berdasarkan data Riskesdas, prevalensi kanker di Indonesia menunjukkan adanya peningkatan dari 1.4 per 1000 penduduk di tahun 2013 menjadi 1,79 per 1000 penduduk pada tahun 2018 (Kemenkes RI 2019).

Kanker payudara adalah suatu penyakit di mana terjadi pertumbuhan tidak terkontrol dari jaringan payudara. Gejala kanker payudara awal mencakup benjolan yang tidak nyeri, perubahan ukuran/bentuk payudara, dan perubahan puting jarang terlihat. Gejala lebih lanjut seperti ruam pada kulit di sekitar payudara, pembengkakan dan penebalan kulit di daerah payudara, dan keluar cairan dari puting susu (Dipiro *et al.* 2015). Berdasarkan data *American Cancer Society* (2019) di Amerika Serikat ada 268.600 kasus baru kanker payudara yang didiagnosis pada wanita dan 2.670 kasus yang didiagnosis pada pria. Kanker payudara merupakan penyakit kanker yang banyak terjadi di Indonesia umumnya terjadi pada wanita usia 30 sampai 50 tahun. Tingginya prevalensi kanker payudara di Indonesia maka perlu dilakukan upaya pencegahan dan deteksi dini serta pengobatan yang cepat dan tepat (Kemenkes RI 2019).

Pengobatan terapi untuk kanker payudara yaitu dengan pembedahan, radiasi, dan kemoterapi (Dipiro *et al.* 2015). Usaha menyembuhkan kanker dengan kemoterapi, pembedahan, dan radiasi pada umumnya belum mampu memberikan hasil yang memuaskan, sehingga diupayakan cara-cara pengobatan alternatif antara lain dengan obat tradisional. Beberapa tahun terakhir ini upaya

penemuan obat-obat herbal khususnya obat antikanker semakin meningkat (Risky dan Suyatno 2014). Salah satu bahan alam yang dapat dikembangkan potensinya sebagai antikanker yaitu biji pinang sirih.

Pinang sirih (*Areca catechu* L.) merupakan tanaman dengan famili *Areaceae* dengan tinggi pohon mencapai \pm 25 m. Biji pinang sirih berbentuk bulat telur dengan warna kuning kecoklatan dan mengandung alkaloid, saponin, dan flavonoid (Depkes RI 2001). Biji pinang juga mengandung tanin, katekin, arekolin, arekanin, dan guvasin (Hanani 2015). Ekstrak etanol biji pinang mengandung tanin dan flavonoid sehingga memiliki potensi antiproliferasi dan apoptosis (Meiyanto dkk. 2008). Berdasarkan penelitian dari *Winship Cancer Institute of Emory University*, arekolin yang merupakan alkaloid utama dari pinang diduga dapat menghambat pertumbuhan sel kanker (Bhat *et al.* 2018).

Pada penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Meiyanto dkk. (2008) melaporkan bahwa ekstrak etanol biji buah pinang bersifat sitotoksik dengan nilai IC_{50} 77 μ g/ml terhadap sel kanker payudara (MCF-7). A'yun (2016) melaporkan ekstrak etanol biji pinang bersifat sitotoksik terhadap sel leukemia (L1210) dengan IC_{50} 24,7279 μ g/ml. Sari *et al.* (2017) melaporkan bahwa ekstrak etanol biji pinang memiliki aktivitas antikanker pada sel kanker HSC-3 dengan nilai IC_{50} 164,06 μ g/ml. Berdasarkan penelitian tersebut, peneliti ingin melakukan uji sitotoksik fraksi etil asetat biji pinang sirih (*Areca catechu* L.) terhadap sel kanker payudara (MCF-7). Uji sitotoksik dilakukan menggunakan metode MTT Assay yang kemudian diukur absorbansinya dengan ELISA reader.

B. Permasalahan Penelitian

Berdasarkan latar belakang tersebut, maka permasalahan dalam penelitian ini adalah apakah fraksi etil asetat biji pinang sirih (*Areca catechu* L.) memiliki efek sitotoksik terhadap sel kanker payudara (MCF-7)?

C. Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini untuk mengetahui aktivitas sitotoksik serta nilai IC_{50} dari fraksi etil asetat biji pinang sirih (*Areca catechu* L.) terhadap sel kanker payudara (MCF-7) secara *in vitro*.

D. Manfaat Penelitian

Dengan adanya penelitian ini, diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah kepada masyarakat tentang aktivitas sitotoksik dari biji pinang sirih (*Areca catechu* L.) khususnya terhadap sel kanker payudara dan dapat dijadikan referensi untuk penelitian selanjutnya sehingga dimasa yang akan datang dapat dikembangkan untuk pengobatan.



DAFTAR PUSTAKA

- American Cancer Society. 2019. *Cancer Facts & Figure 2019*. American Cancer Society. Atlanta. Hlm. 1-10
- Amudhan MS, Begum VH, Hebbar KB. 2012. A Review On Phytochemical And Pharmacological Potential Of Areca Catechu L. Seed. Dalam: *International Journal Of Pharmaceutical Sciences And Research*. IJPSR, India. Hlm 2-3
- American Type Culture Collection (ATCC). 2018. *MCF7*. www.atcc.org/products/all/HTB-22.aspx. Diakses pada tanggal 28 Desember 2018
- A'yun Q. 2016. Uji Sitotoksik Ekstrak Etanol Biji Pinang (*Areca catechu* L.) Terhadap Sel Kanker Leukimia (L1210) Secara *In Vitro*. *Skripsi*. FKIK UIN, Jakarta. Hlm. 54
- Badan POM RI. 2010. *Acuan Sediaan Herbal*. Jakarta: Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia. Hlm. 59
- Bhat K, Ashwin D, Mythri S, Bhat S. 2018. Arecanut (*Areca Catechu* L.) is not carcinogenic but cures cancer: A bibliography. Dalam: *Internasional Journal of Medical and Health Research*. IJMHR, India. Hlm. 37
- Cancer Chemopreventif Research Center (CCRC). 2010. *Prosedur Tetap Panen sel*. Fakultas Farmasi Universitas Gajah Mada. Yogyakarta. Hlm. 1-3
- Cancer Chemopreventif Research Center (CCRC). 2010. *Prosedur Tetap Pembuatan Media*. Fakultas Farmasi Universitas Gajah Mada. Yogyakarta. Hlm. 1-5
- Cancer Chemopreventif Research Center (CCRC). 2010. *Prosedur Tetap Preparasi Sampel*. Fakultas Farmasi Universitas Gajah Mada. Yogyakarta. Hlm. 1-3
- Cancer Chemopreventif Research Center (CCRC). 2013. *Prosedur Tetap Uji Sitotoksik Metode MTT*. Fakultas Farmasi Universitas Gajah Mada. Yogyakarta. Hlm. 1-8
- Chabner BA. 2011. *General principles of cancer chemotherapy*. The Mc Graw-Hill Companies. China. Hlm. 105
- Corwin EJ. 2009. *Buku Saku Patofisiologi*, Terjemahan: Yudha EK, Wahyuningsih E, Yulianti D, Karyuni PE. EGC. Jakarta. Hlm. 6
- Departemen Kesehatan RI. 1985. *Cara Pembuatan Simplisia*. Jakarta: Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan. Hlm. 6

- Departemen Kesehatan RI. 1989. *Materia Medika Indonesia* Jilid V. Jakarta: Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan. Hlm. 57
- Departemen Kesehatan RI. 2000. *Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat*. Jakarta: Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan. Hlm. 10-17
- Departemen Kesehatan RI. 2001. *Inventaris Tanaman Obat Indonesia* Jilid 2. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. Hlm. 33-34
- Dey, P.M. 2012. *Methods in Plant Biochemistry*. Volume I. Academic Press. USA. Hlm. 81-82
- Dipiro JT, Robert LT, Gary CY, Gary RM, Barbara GW, Michael Posey. 2015. *Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach 9th Edition*. McGraw-Hill Education, USA. Hlm. 631
- 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 induction of endogenous antioxidant enzymes. Dalam: *Food and Chemical Toxicology*. (46): 3140-3146
- Hanani E. 2015. *Analisis Fitokimia*. EGC. Jakarta. Hlm. 14, 20, 87
- Harborne, J.B, 1987. *Metode Fitokimia Penuntun Cara Modern Menganalisis Tumbuhan*. Edisi ke-2. ITB. Bandung. Hlm. 40
- Haryati NA, Saleh C, Erwin. 2015. Uji Toksisitas dan Aktivitas Antibakteri Ekstrak Daun Merah Tanaman Pucuk Merah (*Syzygium myrtifolium* Walp.) Terhadap Bakteri *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli*. Dalam: *Jurnal Kimia Mulawarman*. Universitas Mulawarman, Samarinda. Hlm. 37
- Katzung, Bertram G. 2004. *Farmakologi Dasar dan Klinik Buku 3 Edisi 8*. Terjemahan: Bagian Farmakologi FK Universitas Airlangga. Salemba Medika. Jakarta. Hlm. 300-332
- Kementerian Kesehatan RI. 2015. *Buletin Jendela Data dan Informasi Kesehatan. Situasi Penyakit Kanker*. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI. Jakarta. Hlm 4
- Kementerian Kesehatan RI. 2019. *Hari Kanker Sedunia 2019*. www.depkes.go.id/harikankersedunia2019. Diakses pada tanggal 05 April 2019
- Kumoro AC. 2015. *Teknologi Ekstraksi Senyawa Bahan Aktif dari Tanaman Obat*. Plantaxia. Jakarta. Hlm. 22, 72
- Lukas S. 2011. *Formulasi Steril*. Andi. Yogyakarta. Hlm 105

- Marjoni MR. 2016. *Dasar-Dasar Fitokimia Untuk Diploma III Farmasi*. Trans Info Media. Jakarta. Hlm. 40-42
- Markham KR. 1988. *Cara Mengidentifikasi Flavonoid*, Terjemahan: Padmawinata K. ITB. Bandung. Hlm. 58
- Marliana SD, Suryanti V, Suyono. 2005. Skrinning Fitokimia dan Analisis Kromatografi Lapis Tipis Komponen Kimia Buah Labu Siam (*Sechium edule* Jacq. Swarts.) dalam Ekstrak Etanol. Dalam: *Biofarmasi* 3 (1). Universitas Sebelas Maret, Surakarta. Hlm. 29
- 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. Dalam: *Majalah Farmasi Indonesia*. Universitas Gajah Mada, Yogyakarta. Hlm. 13-14
- Mustafida RY, Al Munawir, Dewi R. 2014. Efek Antiangiogenik Ekstrak Etanol Buah Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa* (Scheff.) Boerl.) pada Membran Korio Alantois (CAM) Embrio Ayam. Dalam: *e-Jurnal Pustaka Kesehatan*. Universitas Jember, Jember. Hlm. 6
- Nurani LH, Widyarini S, Mursyidi A. 2015. Uji Sitotoksik dan Uji Kombinasi Fraksi Etil Asetat Ekstrak Etanol Akar Pasak Bumi (*Eurycoma longifolia* Jack.) dan Doksorubisin Pada Sel Limfosit. Dalam: *J.Trop. Pharm. Chem.* Vol. 3 No. 2. Universitas Gajah Mada, Yogyakarta. Hlm. 143
- Nursidika P, Saptarini O, Rafiqqa N. 2014. Aktivitas Antimikrob Fraksi Ekstrak Etanol Buah Pinang (*Areca catechu* L.) pada Bakteri *Methicillin Resistant Staphylococcus aureus*. Dalam: *MKB* Vol. 46 No. 2. STIK Jenderal Achmad Yani, Cimahi. Hlm. 95
- Priestman T. 2008. *Cancer chemotherapy in clinical practice*. Springer-Verlag. London. Hlm. 105
- Putram NM, Setyaningsih I, Tarman K, Nursid M. 2017. Aktivitas Antikanker dari Fraksi Aktif Teripang. Dalam: *Jurnal Pengolahan Hasil Perikanan Indonesia* Vol. 20 No. 1. IPB, Bogor. Hlm. 57
- Priyanto. 2009. *Toksikologi, Mekanisme, Terapi Antidotum dan Penilaian Risiko*. Leskonfi. Depok. Hlm. 88-92, 179
- Ren W, Qiao Z, Wang H, Zhu L, Zhang L. 2003. Flavonoids: Promising Anticancer Agents. Dalam: *Medical Research Reviews* Vol. 23 No. 4. Shanxi Medical University, China. Hlm. 525
- Risky TA, Suyatno. 2014. Aktivitas Antioksidan dan Antikanker Ekstrak Metanol Tumbuhan Paku *Adiantum philippensis* L. Dalam: *UNESA Journal of Chemistry* Vol. 3 No. 1. Universitas Negeri Surabaya, Surabaya. Hlm. 90

- Sangi M, Runtuwene MRJ, Simbala HEI, Makang VMA. 2008. Analisis Fitokimia Tumbuhan Obat di Kabupaten Minahasa Utara. Dalam: *Chem. Prog.* Vol. 1 No. 1. Universitas Sam Ratulangi, Manado. Hlm. 52
- Sari LM, Subita GP, Auerkari EI. 2017. Potential Antioxidant and Cytotoxic Activities of Areca Nut (*Areca catechu* Linn) Extract in Human Oral Squamous Cell Carcinoma and Kreatinocyte Cells. Dalam: *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research.* Hlm. 2-4
- Setiabudi DA, Tukiran. 2017. Uji Skinning Fitokimia Ekstrak Metanol Kulit Batang Tumbuhan Klampok Watu (*Syzygium litorale*). Dalam: *UNESA Journal of Chemistry* Vol. 6 No. 3. Universitas Negeri Surabaya, Surabaya. Hlm 156-157
- Sibuea H, Panggabean M, Gultom. 2005. *Ilmu Penyakit Dalam.* Rineka Cipta, Jakarta. Hlm. 219-221
- Sukadirman, Ekasari W, Wijayanti PP. 2006. Aktivitas Antikanker dan Induksi Apoptosis Fraksi Kloroform Daun Pepaya (*Carica papaya* L.) Terhadap Kultur Sel Kanker Mieloma. Dalam: *Jurnal Media Kedokteran Hewan.* Universitas Airlangga, Surabaya. Hlm. 105
- World Health Organization. 2018. *Lates Global Cancer Data.* www.who.int/cancer/latesglobalcancerdata. Diakses pada tanggal 24 Januari 2019
- Yuda PESK, Cahyaningsih E, Yuni NLP. 2017. Skinning Fitokimia dan Analisis Kromatografi Lapis Tipis Ekstrak Tanaman Patikan Kebo (*Euphorbia hirta* L.). Dalam: *Medicamento* Vol.3 No.2. Akademi Farmasi Saraswati, Denpasar. Hlm. 65