



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

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

**Disusun Oleh:  
Heni Marlina  
1504015178**









**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 KOLON (WiDr) SECARA *IN VITRO***

Telah disusun dan dipertahankan di hadapan penguji oleh:  
**Heni Marlina, NIM 1504015178**

|  | Tanda Tangan   | Tanggal             |
|--|--|---------------------|
| Ketua<br><u>Wakil Dekan I</u><br><b>Drs. Inding Gusmayadi, M.Si., Apt.</b> |    | <u>4/6/19</u>       |
| <u>Penguji I</u><br><b>Kriana Efendi, M.Farm., Apt.</b>                    |    | <u>13 - 09 - 19</u> |
| <u>Penguji II</u><br><b>Dwitiyanti, M.Farm., Apt.</b>                      |   | <u>16 - 09 - 19</u> |
| <u>Pembimbing I</u><br><b>Dr. Kusmardi., M.Sc.</b>                         |  | <u>17 - 09 - 19</u> |
| <u>Pembimbing II</u><br><b>Numlil Khaira Rusdi, M.Si., Apt.</b>            |  | <u>17 - 09 - 19</u> |
| Mengetahui:  |  |                     |
| Ketua Program Studi<br><b>Kori Yati, M.Farm., Apt.</b>                     |  | <u>18 / 09 - 19</u> |

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 KOLON (WiDr) SECARA *IN VITRO*

Heni Marlina  
1504015178

Kanker kolon merupakan kanker ketiga terbanyak pada pria dan mewakili hampir 10% dari insiden kanker secara global setiap tahunnya. Penggunaan bahan alam kini sudah mulai dikembangkan sebagai alternatif pengobatan kanker, salah satu tanaman yang memiliki potensi sebagai antikanker adalah mahkota dewa. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas sitotoksik ekstrak etanol 70% daun mahkota dewa dan ekstrak etanol 70% daun mahkota dewa dalam bentuk nanopartikel dengan menentukan besarnya nilai  $IC_{50}$  terhadap sel WiDr secara *in vitro*. Uji sitotoksik terhadap sel WiDr menggunakan metode MTT *assay* dengan konsentrasi 7,5; 15; 30; 60; dan 120  $\mu\text{g/mL}$  dan cisplatin sebagai pembanding. Pembacaan hasil absorbansi menggunakan *ELISA reader* pada panjang gelombang 630 nm. Berdasarkan hasil uji MTT ekstrak etanol 70% daun mahkota dewa dalam bentuk nanopartikel memiliki  $IC_{50}$  11,27  $\mu\text{g/ml}$  sedangkan ekstrak etanol 70% daun mahkota dewa memiliki  $IC_{50}$  18,32  $\mu\text{g/ml}$ . 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. Potensi relatif ekstrak etanol 70% daun mahkota dewa dalam bentuk nanopartikel sebesar 0,63 kali dari cisplatin.

**Kata Kunci:** Kanker kolon, Ekstrak daun mahkota dewa, Nanopartikel, Nilai  $IC_{50}$

## KATA PENGANTAR

*Bismillahirrahmannirrahim*

Alhamdulillah, penulis memanjatkan puji dan syukur ke hadirat 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 KOLON (WiDr) SECARA *IN VITRO*.**

Penulisan skripsi ini dimaksudkan untuk memenuhi tugas akhir sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar sarjana farmasi di Universitas Muhammadiyah Prof. DR. Hamka, Jakarta.

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

1. Ayahanda dan ibunda tercinta yang tak pernah lelah memberikan semangat kepada ananda baik moril maupun materil.
2. Bapak Dr. Hadi Sunaryo., Apt., selaku Dekan FFS UHAMKA.
3. Bapak Drs. Inding, M.Si., Apt., selaku Wakil Dekan I FFS UHAMKA.
4. Ibu Dra.Sri Nevi Gantini, M.Si., Apt., selaku Wakil Dekan II FFS UHAMKA
5. Ibu Ari Widayanti, M.farm., Apt., selaku Wakil Dekan III FFS UHAMKA
6. Ibu Kori Yati, M.Si., Apt., selaku Ketua Jurusan FFS UHAMKA
7. Bapak Dr. Kusmardi, M.Sc., selaku dosen pembimbing I dalam penyusunan skripsi ini.
8. Ibu Numlil Khaira Rusdi, M.Si.,Apt., selaku dosen pembimbing II dalam penyusunan skripsi ini
9. Ibu Dwitiyanti, M.Farm., Apt., selaku dosen pembimbing akademik.
10. Adinda sartinawati selaku kaka kandung saya yang telah banyak memberi dukungan baik materi maupun tenaga kepada saya.
11. Terima kasih kepada teman saya Diky Ramadhan, sahabat saya Isti Lutfia, Nikita Wianti, dan Engki Zarda, yang telah memberi motivasi dan banyak membantu saya dari awal pertama kita kuliah hingga sekarang.
12. Patner skripsi saya Farah, Esti, dan Suhernani atas kerja samanya selama penelitian ini berlangsung sukses untuk kita semua.
13. Dosen serta staf dan karyawan FFS UHAMKA
14. Keluarga dan seluruh teman teman UHAMKA angkatan 2015 yang tidak dapat disebutkan satu persatu, serta semua pihak luar yang turut membantu dalam penyusunan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih memiliki banyak kekurangan karena keterbatasan ilmu pengetahuan dan kemampuan penulis. Untuk itu segala kritik dan saran dari pembaca sangat penulis harapkan. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi semua pihak yang memerlukan. Amin.

Jakarta, Agustus 2019

Penulis

## DAFTAR ISI

|   | <b>Halaman</b> |
|---|----------------|
| <b>HALAMAN JUDUL</b>                        | i              |
| <b>HALAMAN PENGESAHAN</b>                   | ii             |
| <b>ABSTRAK</b>                              | iii            |
| <b>KATA PENGANTAR</b>                       | iv             |
| <b>DAFTAR ISI</b>                           | v              |
| <b>DAFTAR TABEL</b>                         | vii            |
| <b>DAFTAR GAMBAR</b>                        | viii           |
| <b>DAFTAR LAMPIRAN</b>                      | ix             |
| <b>BAB I PENDAHULUAN</b>                    | 1              |
| A. Latar Belakang                           | 2              |
| B. Permasalahan Penelitian                  | 3              |
| C. Tujuan Penelitian                        | 3              |
| D. Manfaat Penelitian                       | 3              |
| <b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b>              | 4              |
| A. Landasan Teori                           | 4              |
| 1. Tanaman Mahkota Dewa                     | 4              |
| 2. Simplisia                                | 5              |
| 3. Pembuatan Ekstrak                        | 6              |
| 4. Kanker                                   | 6              |
| 5. Siklus Sel Kanker                        | 7              |
| 6. Kanker Kolon                             | 7              |
| 7. Sel WiDr                                 | 8              |
| 8. Obat-obatan Antikanker                   | 8              |
| 9. Nanopartikel                             | 11             |
| 10. Uji Sitotoksik                          | 13             |
| 11. Cisplatin                               | 14             |
| B. Kerangka Berfikir                        | 15             |
| C. Hipotesis                                | 16             |
| <b>BAB III METODE PENELITIAN</b>            | 17             |
| A. Tempat dan Waktu Penelitian              | 17             |
| 1. Tempat Penelitian                        | 17             |
| 2. Waktu Penelitian                         | 17             |
| B. Alat dan Bahan Penelitian                | 17             |
| 1. Alat Penelitian                          | 17             |
| 2. Bahan Penelitian                         | 17             |
| C. Prosedur Penelitian                      | 18             |
| 1. Pengumpulan Bahan                        | 18             |
| 2. Evaluasi Ukuran Partikel                 | 18             |
| 3. Uji Penapisan Fitokimia                  | 18             |
| 4. Sterilisasi Alat                         | 20             |
| 5. Pembuatan Reagen                         | 20             |
| 6. Pembuatan Larutan Uji                    | 21             |
| 7. Uji Sitotoksitas dengan Metode MTT Assay | 21             |
| 8. Analisa Data                             | 21             |
| <b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN</b>          | 23             |
| A. Hasil Pengujian Ukuran Partikel          | 23             |

|                                 |    |
|---------------------------------|----|
| B. Penapisan Fitokimia          | 23 |
| C. Hasil Uji Sitotoksik         | 25 |
| <b>BAB V SIMPULAN DAN SARAN</b> | 35 |
| A. Simpulan                     | 35 |
| B. Saran                        | 35 |
| <b>DAFTAR PUSTAKA</b>           | 36 |
| <b>LAMPIRAN</b>                 | 43 |



## DAFTAR TABEL

|   | <b>Halaman</b> |
|---|----------------|
| Tabel 1. Hasil Penapisan Fitokimia  | 24             |
| Tabel 2. Hasil Uji Sitotoksik Ekstrak Etanol 70% Daun Mahkota Dewa Terhadap Sel Kanker Kolon (WiDr)                           | 29             |
| Tabel 3. Hasil Uji Sitotoksik Ekstrak Etanol 70% Daun Mahkota Dewa Dalam Bentuk Nanopartikel Terhadap Sel Kanker Kolon (WiDr) | 30             |
| Tabel 4. Hasil Uji Sitotoksik Cisplatin Terhadap Sel Kanker Kolon (WiDr)  | 31             |



## DAFTAR GAMBAR

|   | <b>Halaman</b> |
|---|----------------|
| Gambar 1. Tanaman Mahkota Dewa  | 4              |
| Gambar 2. Grafik Hubungan Log Konsentrasi dengan Nilai Probit Ekstrak Etanol 70% Daun Mahkota Dewa Terhadap Sel Kanker Kolon (WiDr)                           | 29             |
| Gambar 3. Grafik Hubungan Log Konsentrasi dengan Nilai Probit Ekstrak Etanol 70% Daun Mahkota Dewa dalam Bentuk Nanopartikel Terhadap Sel Kanker Kolon (WiDr) | 30             |
| Gambar 4. Grafik Hubungan Log Konsentrasi dengan Nilai Probit Cisplatin Terhadap Sel Kanker Kolon (WiDr)  | 31             |
| Gambar 5. Hasil Pembacaan Absorbansi  | 59             |





## DAFTAR LAMPIRAN

|              |   | <b>Halaman</b> |
|--------------|---|----------------|
| Lampiran 1.  | Skema Uji Sitotoksik dengan Metode MTT <i>assay</i>   | 43             |
| Lampiran 2.  | Pemetaan dan Pengisian Sumuran  | 44             |
| Lampiran 3.  | Perhitungan Konsentrasi Larutan Uji Ekstrak Etanol dalam Bentuk Nanopartikel Daun Mahkota dewa  | 46             |
| Lampiran 4.  | Perhitungan Konsentrasi Larutan Uji Ekstrak Etanol Daun Mahkota Dewa  | 48             |
| Lampiran 5.  | Perhitungan Konsentrasi Cisplatin   | 50             |
| Lampiran 6.  | Hasil Uji Sitotoksik Ekstrak Etanol 70% Daun Mahkota Dewa Terhadap Sel Kanker Kolon (WiDr)  | 52             |
| Lampiran 7.  | Hasil Uji Sitotoksik Ekstrak Etanol 70% Daun Mahkota Dewa dalam Bentuk Nanopartikel Terhadap Sel Kanker Kolon (WiDr)                                  | 53             |
| Lampiran 8.  | Hasil Uji Sitotoksik Cisplatin Terhadap Sel Kanker Kolon (WiDr)   | 54             |
| Lampiran 9.  | Grafik Hubungan Antara Log Konsentrasi dengan Nilai Probit Ekstrak Etanol 70% Daun Mahkota Dewa Terhadap Sel Kanker Kolon (WiDr)                      | 55             |
| Lampiran 10. | Grafik Hubungan Antara Log Konsentrasi dengan Nilai Probit Ekstrak Etanol 70% Daun Mahkota dalam Bentuk Nanopartikel Terhadap Sel Kanker Kolon (WiDr) | 56             |
| Lampiran 11. | Grafik Hubungan Antara Log Konsentrasi dengan Nilai Probit Cisplatin Terhadap Sel Kanker Kolon (WiDr)   | 57             |
| Lampiran 12. | Data Absorbansi Hasil Pembacaan Menggunakan Elisa <i>Reader</i> pada Panjang Gelombang 630 nm   | 58             |
| Lampiran 13. | Perhitungan Potensi Relatif Ekstrak Nanopartikel Daun Mahkota Dewa dan Kontrol Positif Cisplatin  | 60             |
| Lampiran 14. | Hasil Penapisan Fitokimia Ekstrak Etanol 70% Daun Mahkota Dewa  | 61             |
| Lampiran 15. | Hasil Penapisan Fitokimia Ekstrak Etanol 70% Daun Mahkota dalam Bentuk Nanopartikel   | 63             |
| Lampiran 16. | Alat dan Bahan Pengujian Sitotoksik   | 65             |
| Lampiran 17. | Data Hasil Pembacaan Ukuran Partikel Menggunakan <i>Particle Size Analyzer</i> (PSA)  | 69             |

# BAB I

## PENDAHULUAN

### A. Latar Belakang

Kanker adalah penyakit yang timbul akibat pertumbuhan tidak normal sel jaringan tubuh yang berubah menjadi sel kanker. Terdapat beberapa faktor risiko penyakit kanker, di antaranya adalah faktor genetik, faktor karsinogen (zat kimia, radiasi, virus, hormon, dan iritasi kronis), dan faktor perilaku atau gaya hidup (Kemenkes RI 2015). Kanker terjadi karena proliferasi sel yang tidak terkontrol tanpa batas. Karakteristik sifat merupakan zat yang terpenting dalam mempengaruhi kecepatan pertumbuhan kanker seperti jenis kelamin, usia, kondisi kesehatan, dan kondisi sistem imun penderita. Semua organ tubuh dapat menjadi target sel kanker, kolon merupakan suatu saluran terakhir dari pencernaan makanan yang dapat berpotensi terkena kanker (Corwin 2009).

Kanker kolon atau dikenal dengan kanker usus besar adalah penyakit keganasan yang terjadi pada kolon, rektum, dan appendix (usus buntu) (Globocan 2013). Menurut *International Agency For Research on Cancer* (IARC) pada tahun 2018 penyakit kanker diperkirakan telah meningkat menjadi 18,1 kasus dan 9,6 juta penyebab kematian. Menurut *World Health Organization* (WHO) pada tahun 2018 kanker kolorektal adalah kanker ketiga terbanyak pada pria, merupakan kanker kedua pada wanita, dan mewakili hampir 10% dari insiden kanker secara global setiap tahunnya. Di Indonesia, kanker kolon hingga kini menempati urutan nomer tiga dari penyakit kanker lainnya (Kemenkes RI 2017).

Pengobatan kanker kolon dilakukan melalui tindakan operasi, kemoterapi, dan radioterapi. Pengobatan yang paling sering dilakukan yaitu dengan kemoterapi. Efek samping yang muncul akibat obat-obatan kemoterapi berefek kuat, tidak hanya membunuh sel-sel kanker tetapi juga menyerang sel-sel sehat seperti sel sumsum tulang belakang, rambut, kulit, dan sel-sel lainnya yang memiliki aktivitas membelah dengan cepat (Setiawan 2015). Pengembangan terapi kanker banyak dikembangkan, salah satunya dengan memanfaatkan bahan alam sebagai sumber pengobatan untuk meminimalkan efek samping tersebut. Banyak tanaman memiliki potensi sebagai antikanker, salah satunya adalah tanaman mahkota dewa.

Mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa* (Scheff) Boerl.) secara tradisional di Indonesia telah digunakan sebagai antibakteri, antidiabetes, antifungi, antihiperqlikemia, antiinflamasi, antikanker, antioksidan, dan efek vasorelaksasi (Altaf *et al.* 2013). Bagian tanaman yang biasa digunakan adalah batang, daun dan buahnya (Lay *et al.* 2014). Daun mahkota dewa mengandung alkaloid, saponin, flavonoid, dan polifenol (lignin) (Fajri *et al.* 2016). Menurut penelitian Kurnijasanti *et al.* (2008) tanaman yang mengandung flavonoid, saponin, alkaloid, dan polifenol pada umumnya mempunyai efek sebagai antikanker.

Hasil penelitian Suprapti *et al.* (2014) ekstrak etanol daun dewa mahkota dosis 25 mg dan 50 mg dapat menghambat proses karsinogenesis pada kanker kolon secara *in vivo*, hasil tersebut menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun dewa mahkota memiliki efek sitotoksik yang kuat terhadap sel kanker kolon. Hasil penelitian lainnya ekstrak methanol daun mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa* (Scheff) Boerl.) memiliki IC<sub>50</sub> sebesar 15 µg/ml yang berarti memiliki efek sitotoksik yang kuat dalam menghambat pertumbuhan sel kanker payudara MCF7 secara *in vitro* (Amir dan Murcitra 2017). Namun demikian, ada beberapa keterbatasan dalam penggunaan bahan alam seperti ketidakstabilan, mudah termetabolisme oleh hati, kelarutan yang rendah dalam air, dan lainnya yang menyebabkan kadar obat dalam darah rendah atau tidak adaya efek terapeutik (Ningsi 2013).

Keterbatasan terserbut dapat diatasi dengan memanfaatkan perkembangan teknologi formulasi yaitu nanopartikel. Nanopartikel adalah partikel koloid yang berbentuk amorf atau kristal yang memiliki ukuran 10 nm sampai 1000 nm (Inggriani dan Husni 2016). Pemanfaatan nanopartikel dalam terapi kanker umumnya dikembangkan untuk menargetkan obat kemoterapi (tunggal maupun kombinasi) secara spesifik ke lokasi sel kanker (Artini 2013). Penggunaan nanopartikel juga bertujuan untuk menghantarkan produk alam yang memiliki kelarutan yang rendah, waktu paruh yang pendek, mengatasi masalah stabilitas, dan toksisitas yang terkait dengan produk alam, serta menyediakan pola penghantaran obat ke yang ditargetkan. Bentuk ukuran partikel merupakan salah satu faktor yang mempengaruhi efektifitas obat, karena ukuran partikel sangat berpengaruh dalam kelarutan, absorpsi, dan distribusi obat (Karsono *et al.* 2015).

Menurut hasil penelitian Puspita (2013) kurkumin yang dibuat dalam sistem nanopartikel ( $IC_{50}$  1,7  $\mu\text{g/ml}$ ) memberikan efek sitotoksik terhadap sel kanker payudara MCF-7 yang lebih baik dibandingkan dengan kurkumin yang tidak diformulasikan dalam sistem nanopartikel ( $IC_{50}$  11,7  $\mu\text{g/ml}$ ).

Untuk mengetahui besarnya potensi aktivitas sitotoksik suatu bahan alam dapat dilakukan menggunakan metode kolorimetrik Microtetrazolium (MTT) *assay* dengan membaca absorbansi dari formazan yang dihasilkan dengan menggunakan ELISA *reader*, dengan hasil pembacaan absorbansi tersebut dapat digunakan untuk mengukur besarnya nilai  $IC_{50}$ . Pada penelitian ini sel target yang digunakan dalam uji sitotoksik dengan metode MTT *assay* adalah sel kanker WiDr. Penelitian ini bertujuan untuk menentukan besarnya nilai  $IC_{50}$  dari ekstrak etanol 70% daun mahkota dewa dan ekstrak etanol 70% daun mahkota dewa dalam bentuk nanopartikel melalui uji sitotoksik terhadap sel kanker kolon (WiDr) dengan metode MTT *assay*.

#### **B. Permasalahan Penelitian**

Berdasarkan uraian di atas dapat dirumuskan permasalahan penelitian yaitu bagaimana aktivitas sitotoksik ekstrak etanol 70% daun mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa* (Scheff) Boerl.) dalam bentuk nanopartikel terhadap sel kanker kolon (WiDr) dan berapa nilai  $IC_{50}$  yang didapat?

#### **C. Tujuan Penelitian**

Tujuan penelitian ini untuk mengetahui aktivitas sitotoksik ekstrak etanol 70% daun mahkota dewa dan ekstrak etanol 70% daun mahkota dewa dalam bentuk nanopartikel dengan menentukan besarnya nilai  $IC_{50}$  terhadap sel kanker kolon (WiDr) secara *in vitro*.

#### **D. Manfaat Penelitian**

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah kepada masyarakat mengenai manfaat ekstrak etanol 70% daun mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa* (Scheff) Boerl.) dalam bentuk nanopartikel sebagai antikanker terutama untuk penderita kanker kolon.

## DAFTAR PUSTAKA

- A Nurul Fajri, Eva Ayuzara dan Riri Ezranetia. 2016. Efektivitas serbuk daun mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*) terhadap bakteri *Edwardsiella tarda*. Dalam : *Aquatic Sciences Journal*. Hlm. 24.
- Abdullah M, Virgus Y, Nirmin, Khairurrijal. 2008. Review: Sintesis Nanomaterial. Dalam: *Jurnal Nanosains & Nanoteknologi*. Hlm. 33-57.
- Abdel-Hameed ESS, Bazaid SA, Shohayeb MM, El-Sayed MM, and El-Walkil EA. 2012. Phytochemical Studies and Evaluation of Antioxidant, Anticancer and Antimicrobial Properties of *Conocarpus erectus* L. Growing in Taif , Saudi Arabia. Dalam: *European Journal of Medicinal Plants*. Hlm. 93–112.
- Agnihotri SA, Nadagounda N, Mallikarjuna, Tejraj M, Aminabhavi. 2004. Recent Advances on Chitosan Based Micro and Nanoparticles in Drug Delivery. Dalam: *J. Control. Release*. Hlm. 5-26.
- Altaf R, Zaini M, Dewa A. 2013. Phytochemistry and Medical Properties of *Phaleria Macrocarpa* (Scheff.) Boerl extract. *Pharmacognosy Reviews*. Malaysia. Hlm. 73-80.
- American Cancer Society. 2013. *Chemotherapy Principles Atlanta*. [www.cancer.org](http://www.cancer.org). 16 Desember 2018.
- American Cancer Society (ACS). 2015. Colorectal Cancer. [www.cancer.org](http://www.cancer.org) Diakses pada 24 Desember 2018.
- Amir Hermansyah dan Bambang Gonggo Murcitra. 2017. Uji Microtetrazolium (MTT) Ekstrak Metanol Daun *Phaleria macrocarpa* (Scheff.) Boerl Terhadap Sel Kanker Payudara MCF-7. Dalam: *Jurnal Pendidikan dan Ilmu Kimia*. Bengkulu. Hlm. 27-32.
- Anggraini Sherli dan Sri Hendrastuti Hidayat. 2014. Sensitivitas Metode serologi dan *Polymerase Chain Reaction* Untuk Mendeteksi *Bean Common Mosaic Potyvirus* pada Kacang Panjang. Dalam : *Jurnal Fitopatologi Indonesia*. Hlm. 17-22.
- Artini I Gusti Ayu. 2013. Peranan Nanopartikel Dalam Penatalaksanaan Kanker di Era Targeting Therapy. Review. Dalam: *Indonesia Journal Of Cancer*. Hlm. 111-117.
- Awad T, Helgason T, Kristbergsson K, Decker EA, Weiss J, McClements DJ. 2008. Solid lipid nanoparticles as delivery systems for bioactive food components. Dalam: *Food Biophys*. Hlm. 146–154.
- BPOM RI. 2006. *Mahkota Dewa*. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta. Hlm. 3-6.

- Cancer Chemoprevention Research Center (CCRC). 2010. *Prosedur Tetap Pembuatan Media*. Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada. Yogyakarta. Hlm. 1-5.
- Cancer Chemoprevention Research Center (CCRC). 2013. *Prosedur Tetap: Uji Sitotoksik Metode MTT*. Yogyakarta. Fakultas Farmasi UGM. Hlm. 1-8.
- Cancer Chemoprevention Research Center (CCRC). 2014. *Ensiklopedia Kanker Kolon WiDr*. [http://ccrc.farmasi.ugm.ac.id/?page\\_id=793](http://ccrc.farmasi.ugm.ac.id/?page_id=793). Diakses 25 Desember 2018.
- Cancer Council. 2015. Understanding Cervical Cancer “A guide for women with cancer, their families and friends”. Australia: Cancer Council Australia. Hlm. 30-42.
- Cappell M.S. 2005. The Pathophysiology, Clinical Presentation, and Diagnosis of Colon Cancer and Adenomatous Polyps. Dalam: *Medical Clinical of North America*. Hlm. 1-42.
- Corwin EJ. 2009. *Buku Saku Patofisiologi*. ECG. Jakarta. Hlm. 66-68.
- Cree I. 2011. *Cancer Cell Culture. Methods and Protocols*. Second Edition. Human Press. Portsmouth, UK. Hlm. 13-26.
- Cuschieri A, & Hanna G. 2015. *Surgical Practice*. ECG. Jakarta.
- Departemen Kesehatan RI. 1989. *Materia Medika Indonesia*. Jilid V. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta. Hlm. 45.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1995. *Farmakope Indonesia*. Edisi IV. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta.
- Departemen Kesehatan RI. 2000. *Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat*. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta. Hlm. 1-12.
- Departemen Kesehatan dan Kesejahteraan Sosial RI. 2000. *Inventaris Tanaman Obat Indonesia (I)*. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Jakarta.
- Departemen Kesehatan RI. 2000. *Pedoman Pelaksanaan Uji Klinik Obat Tradisional*. Direktorat Jendral Pengawasan Obat dan Makanan. Jakarta.
- Departemen Kesehatan RI. 2008. *Farmakope Herbal Indonesia*. Edisi 1. Direktorat Jendral Pengawasan Obat dan Makanan. Jakarta. Hlm 175-182.
- Djajanegara I dan Wahyudi P. 2009. Pemakaian Sel HeLa dalam Uji Sitotoksitas Fraksi Kloroform dan Etanol Ekstrak Daun *Annona squamosa*. Dalam: *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*. Hlm. 7-11.

- Fatihin. S. 2016. Sintesis Nanopartikel Perak Menggunakan Bioreduktor Ekstrak Aquadest Buah Jambu Biji Merah (*Psidium guajava* L.) dan Iradiasi Microwave. *Skripsi*. Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam. Universitas Negeri Semarang. Semarang.
- Fera EF, Dewi L, Yunita AH, Raka GP, Erika IS dan Ibrahim A. 2015. Efek Sitotoksik Kombinasi Ekstrak Metanol Daun Kenikir (*Cosmos caudatus*, Kunth) dan Doksorubisin Terhadap Sel Kanker Payudara T47D Secara In Vitro dan In Silico. Dalam : *Jurnal*. Fakultas Farmasi Universitas Wahid Hasyim. Hlm. 51-55.
- Freshney RI. 2010. *Culture of Animal Cells A Manual Of Basic Technique And Specialized Application*. 6<sup>th</sup> Edition. John Wiley & Soans, New Jersey. Hlm. 76-365.
- Gibco. 2015. Culture Basic Handbook. Thermo Fisher Scientific. Diakses di <http://bioprocessonline>. Diakses 27 April 2019.
- Globocan. 2013. Cancer Fact Scheets For Colorectal Cancer. Available Form: URL:[http://globocan.iarc.fr/facr\\_sheets\\_cancer.aspx](http://globocan.iarc.fr/facr_sheets_cancer.aspx). Diakses 27 Desember 2019
- Hanani E. 2015. *Analisis Fitokimia*. Buku Kedokteran ECG. Jakarta. Hlm. 11 177.
- Handayani S, Wirasutisna KR, Insanu M. 2017. Penapisan Fitokimia dan Karakteristik Simplisia Daun Jambu Mawar (*Syzygium Jambos Alston*). Dalam : *Jurnal Farmasi Fakultas Ilmu Kimia*. Vol. 5 No.3. Hlm 181.
- Hardyanti, F. 2011. Komponen Bioaktif dan Aktvitas Antioksidan Anemon Laut (*Stichodactyla gigantea*). *Tesis*. Bogor. Institut Pertanian Bogor.
- Inggriani Astri Sherly dan Patihul Husni. 2016. Formulasi Nanopartikel Untuk Terapi Kanker. *Review*. Farmaka Suplemen. Hlm. 127-132.
- International Agency for Reaserch on Cancer (IARC)/WHO. 2018. GLOBOCAN 2018. Estimated Cancer Incidence, Mortality, and Pravelence World Wide in 2018.
- Karsono, Patilaya P, Azisah, N, Nerdy. 2015. Comparison of Antimicrobial Activity of Red Betel (*Piper crocatum ruiz and Pav*) Leaves Nanoparticel and Power Ethanolic Extract Against Methicillin Resistant *Staphylococcus Aereus*. Dalam: *International Journal of PharmaTech Research*. Hlm. 696-701.
- Katyal 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*. Hlm. 2188-2216.

- Kementerian Kesehatan RI. 2008. *Farmakope Herbal Indonesia*. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Hlm. 4.
- Kementerian Kesehatan RI. 2015. *Situasi Penyakit Kanker*. Pusat Data dan Informasi Kesehatan RI. Jakarta. Hlm. 7.
- Kementerian Kesehatan RI. 2017. *Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Kanker Kolorektal*. Komite Penanggulangan Kanker Nasional. Jakarta. Hlm. 1.
- Kumalasi E, Sulistyani N. 2011. Antifungi Ekstrak Etanol Batang Binahong (*Anredera cordifolia* (Tebore) Steen.) Terhadap *Candida Albicans* Serta Skrining Fitokimia. Dalam : *Jurnal Ilmiah Kefarmasian*. Universitas Ahmad Dahlan. Yogyakarta. Hlm. 51-62.
- Kintoko & Azimahtol Hawariah. 2007. Antiproliferative effect of extract of mahkota dewa [*Phaleria macrocarpa* (Scheff). Boerl.] on selected cancer cell line and its mode of cell death. Dalam: *Proceeding of the 1st International Conference on Chemical Science*. Hlm. 229- 231.
- Kurnijasanti R. Iwan SH. Kadek R. 2008. Efek Sitotoksik *In Vitro* Dari Ekstak Buah Mahkota dewa (*Phaleria Macrocarpa*) Terhadap Kultur Sel Kanker Mieloma. Dalam : *Jurnal Penelitian Med Eksakta*. Hlm. 8-54.
- Kusmardi, Arif RT, Santi W, Ari E. 2018. Suppesion Effect of Mahkota Dewa (*Phaleria Macrocarpa*) Leaf Extract In Chitosan Nanoparticel on The Small Intensive Of Dextran Sulfate: Focus On Mitosis and Hyperplasia. Dalam : *Asean Journal*. Fakultas Kedokteran. Universitas Indonesia. Hlm. 118-120.
- Kusuma W. 2018. Pengaruh Perbandingan Konsentrasi Minyak dan Air Terhadap Sifat Fisik Nanoemulsi Ekstrak Likopen Buah Semangka (*Citrullus lanatus* (Thunb) Matsum, & Nakai). *Skripsi*. Fakultas Farmasi dan Sains Universitas Muhammadiyah Prof. Dr. Hamka. Jakarta.
- Lay MM, Karsani SA, Mohajer S, Abdul Malek SN. 2014. Phytochemical constituents, nutritional values, phenolics, flavonols, flavonoids, antioxidant, and cytotoxicity studies on *Phaleria macrocarpa* (Scheff.) Boerl fruit. Dalam : *BMC Complement Altern Med*. Hlm. 152.
- Levrero M, Laurenzi VD, Constanzo A, Sabatini S, Gong J, Wang JYJ, and Melino G. 2000. The p53/P63/p73 Family of Transcription Factors: Overlapping and Distinct Funtions. Dalam : *Journal of Cell Science*. Hlm. 1661-1670.
- Liby, Yore, dan Spom. 2017. *Triterpenoids and rexinoids as multifunctional agents for the prevention and treatment of cancer*. *Nat Rev Cancer*. Hlm. 357-369.
- Lukas S. 2011. *Formulasi Steril*. Andi. Yogyakarta. Hlm. 105.



- Marliana SD, Suryanti V, Suryono. 2005. Skrining Fitokimia dan Analisis Kromatografi Lapis Tipis Komponen Kimia Buah Labu Siam (*Sechium edule* Jacq. Swartz.) dalam Ekstrak Etanol. Dalam: *Biofarmasi*. FMIPA UNS, Surakarta. Hlm. 26-31.
- Martien R, Adhyatmika, Irianto IDK, Verda F, dan Sari PS. 2012. Perkembangan Teknologi Nanopartikel Sebagai Sistem Penghantara Obat. Dalam: *Majalah Farmasetik*. Hlm. 133-144.
- Megawati L. 2014. Uji Aktivitas Antikanker Ekstrak Biji Sirsak (*Annona mucirata* LINN.) Terhadap Berbagai Sel Kanker Secara In vitro. *Skripsi*. Universitas Airlangga.
- Mohan K, Jeyachendran R, Deepa. 2012. Alkaloid as Anticancer Agents. Dalam: *Journal Analls of Phytomedicine*. Hlm. 46-53.
- Napsah R, dan Wahyuningsih I. 2013. Perparasi Nanopartikel Kitosan-TTPP/ Ekstrak Etanol Daging Buah Mahkota Dewa (*Phaleria Macrocarpa* (Scheff.) Boerl) dengan Metode Galasi Ionik. Dalam: *Journal Farmasi Sains dan Komunitas*. Hlm. 7-12.
- Nefraldi Sulistia GG, Gunawan SG. *Farmakologi dan Terapi edisi 6*. Departemen Farmakologi dan Terapeutik. Fakultas Kedokteran. Universitas Indonesia. Jakarta. Hlm. 737-761.
- Ningsi S. 2013. Formulasi dan Karakterisasi Nanokapsul Dari Ekstrak Daun Parang Romang (*Boehmeria virgata* (Forst) Guil) Berdasarkan Variasi Konsentrasi Inti Dan Penyalut. Dalam : *Jurnal*. Fakultas Farmasi UIN. Hlm. 38-44.
- Puspita Yenni. 2013. Formulasi, Evaluasi Serta Uji Sitotoksik Terhadap Sel Kanker Payudara MCF-7 Dari Sistem Nanopartikel Polimerik Polyvinyl Pyrrolidone Dengan Zat Aktif Kurkumin. Dalam : *IJAS*. Universitas Padjajaran. Hlm. 94-100.
- Priyanto. 2009. *Toksikologi, Mekanisme, Terapi Antidotum, dan Penilaian Risiko*. Leskonfi. Jakarta. Hlm. 42-43 dan 173-180.
- Rahmawati Z. 2016. Klasifikasi Stadium Kanker Kolorektal Menggunakan Model *Fuzzy Neural Network*. *Skripsi*. Universitas Negeri Yogyakarta.
- Rainsfor. 2016. *Pharmacological. Assays of Plant-Based Natural Products*. Springer. India. Hlm. 160-161.
- Ramadon D dan Mum'im. 2016. Pemanfaatan Nanopartikel Dalam Sistem Penghantaran Obat Baru Untuk Produk Bahan Alam. Dalam: *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*. Hlm. 118-127.
- Rawat M, Singh D, Saraf S. 2006. Nanocarriers: Promising Vehicle for Bioactive Drugs. Dalam : *Biol Pharm Bull*. Hlm. 1790-1798.

- Riki, Ambarsari L, Nurcholis W. (2017). Potensi Antikanker Nanopartikel Ekstrak Kurkuminoid Temulawak Terhadap Sel Line kanker Serviks. Dalam: *Jurnal Indonesia Natural Research Pharmaceutical*. Hlm. 1-7.
- Rismana E, Kusumaningrum S, Bunga O, Nizar, Marhamah. (2014). Pengujian Aktivitas Antiacne Nanopartikel Kitosan-Ekstrak Kulit Buah Manggis (*Garcinia mangostana*). Dalam : *Media Litbangkes*. Hlm. 19-27.
- 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.
- Sastrosudarmo WH. 2008. *Kanker The Silent Kanker*. Cetakan Edisi 1 Graha Media. Jakarta. Hlm. 108.
- Setiabudi R. 2016. *Farmakologi dan Terapi*. Edisi 6. Departemen Farmakologi dan Terapeutik FKUI. Jakarta. Hlm. 760.
- Setiawan SD. 2015. The Effect Of Chemotherapy In Cancer Patient to Anxiety. Dalam : *J Majority*. Hlm. 94-99.
- Setyowati WAE, Ariani SRD, Ashadi, Mulyani B, Rahmawati CP. 2014. Skrining Fitokimia dan Komponen Utama Ekstrak Metanol Kulit Durian (*Durio zibethinus Murr*) Varietas Petruk. Dalam : *Seminar Nasional Kimia dan Pendidikan Kimia IV*. Fakultas Keguruan dan Pendidikan UMS, Surakarta. Hlm. 271-280.
- Sundaryono A. 2011. Uji Aktivitas Senyawa Flavonoid Total dari Gynura segetum (Lour) Terhadap Peningkatan Eritrosit dan Penurunan Leukosit Pada Mencit (*Mus Musculus*). Dalam : *J Exacta*. Vol 9 No.2.
- 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,  $\beta$ -catenin and COX-2. expressions. Dalam : *Asian Appl Sci*. Hlm. 11-27.
- Tedja I, dan Abdullah M. 2013. Chronic Inflammation in Colorectal Carcinogenesis: Role of Inflammatory Mediators, Intestinal Microbes, and Chemoprevention Potency. Dalam : *Indian Journal of Gastroenterology*. Hlm. 29-34.
- Tiyaboonchai W. 2003. Chitosan Nanoparticel: a Promising System for Drug Delivery. Dalam : *Naresuan University Journal*. Hlm. 51-66.
- Tong Q, Qing Y, Shu He Y, Zhao Y, Li Y. 2011. Deltonin, a Steroidal Saponin, Inhibits Colon Cancer Cell Growth in Vitro and Tumor Grwoth in Vivo Via Induction Of Apoptosis and Antiangiogenesis. Dalam: *Karger Medical and Scientific Publisher*. Hlm 233-242.

- Topik A. 2014. *Oxidatively Modified DNA Lesions and System For Reparation. Sources, Clinical Significance and Methods of Analysis*. OMICS Group: United States of America. Hlm 53-55.
- Tsuda A and Peter G. 2015. *Nanoparticles in the lung environmental exposure and drug delivery*. CRC Press. Amerika Serikat.
- Wheate N.J. The Status of Platinum Anti Cancer Drugs in the Clinic and in Clinical Trials. 2010. Dalam : *Journal Research*. Hlm. 13–27.
- Wati EM, Puspaningtyas AR, Pangaribowo DA. 2016. Uji Sitotoksisitas dan Proliferasi Senyawa 1-(4-nitrobenzoiloksimetil)-5-fluorourasil terhadap Sel Kanker Payudara MCF-7. Dalam : *Jurnal Pustaka Kesehatan*. Hlm. 487.
- Yen FL, Wu TH, Lin LT, Cham TM, Lin CC. 2008. Nanoparticles formulation of cucuta chijnensis prevents acetaminophen-induced hepatotoxicity in rats. Dalam : *Food Chem Toxic*. Hlm. 1771–1777.
- Yildirim I, Kutlu T, 2015. Anticancer Agents: Saponin and Tannin. Dalam: *International Journal of Biological Chemistry*. Hlm. 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.
- Zarisman SZ. 2006. *Potensi Ilmu Nomodulator Bubuk Kakao Bebas Lemak Sebagai Produk Substandar Secara In Vitro* pada Limfosit Manusia. Fakultas Teknologi Pertanian Bogor. Bogor. Hlm. 1 dan 74.