



**PENGARUH EKSTRAK ETIL ASETAT DAUN SALAM (*Syzygium polyanthum* (Wight) Walp.) TERHADAP PROTEIN P53 MUTAN PADA SEL KANKER LEUKEMIA P388 SECARA *IN VITRO***

**Skripsi**

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

**Disusun Oleh:  
Dewi Ayu Mustika Sari  
1504015103**



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

Skripsi dengan Judul  
**PENGARUH EKSTRAK ETIL ASETAT DAUN SALAM (*Syzygium polyanthum*  
(Wight) Walp.) TERHADAP PROTEIN P53 MUTAN PADA SEL KANKER  
LEUKEMIA P388 SECARA *IN VITRO***

Telah disusun dan dipertahankan di hadapan penguji oleh:  
**Dewi Ayu Mustika Sari, NIM 1504015103**

|                                                                             | Tanda Tangan                                                                         | Tanggal           |
|-----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| <u>Ketua</u><br>Wakil Dekan I<br><b>Drs. Iniding Gusmayadi, M.Si., Apt.</b> |    | <u>6-3-2020</u>   |
| <u>Penguji I</u><br><b>Dr. H. Priyo Wahyudi, M.Si.</b>                      |    | <u>12-12-2019</u> |
| <u>Penguji II</u><br><b>Rini Prastiwi, M.Si., Apt.</b>                      |   | <u>12-11-2019</u> |
| <u>Pembimbing I</u><br><b>Wahyu Hidayati, S.Si., M.Biomed.</b>              |  | <u>13-12-2019</u> |
| <u>Pembimbing II</u><br><b>Landyyun Rahmawan Sjahid, M.Sc., Apt.</b>        |  | <u>13-12-2019</u> |
| <u>Mengetahui</u><br>Ketua Program Studi<br><b>Kori Yati, M.Farm., Apt.</b> |  | <u>14-12-2019</u> |

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

## ABSTRAK

### **PENGARUH EKSTRAK ETIL ASETAT DAUN SALAM (*Syzygium polyanthum* (Wight) Walp.) TERHADAP PROTEIN P53 MUTAN PADA SEL KANKER LEUKEMIA P388 SECARA *IN VITRO***

Dewi Ayu Mustika Sari  
1504015103

Kanker leukemia merupakan jenis kanker yang terjadi akibat adanya proliferasi abnormal pada sel leukosit. Insiden kematian pasien kanker leukemia di Indonesia mencapai 5,5% dari semua kasus kanker dan menduduki peringkat ke 5. Daun salam memiliki kandungan senyawa kimia seperti alkaloid, saponin, steroid, fenolik, dan flavonoid. Penelitian sebelumnya membuktikan bahwa ekstrak etil asetat daun salam memiliki  $IC_{50}$  22,387  $\mu\text{g/mL}$ . Tujuan penelitian ini untuk mengetahui mekanisme kematian sel leukemia salah satunya dengan menggunakan parameter protein p53 mutan. Hasil karakteristik mutu ekstrak etil asetat daun salam memenuhi persyaratan mutu ekstrak dengan hasil susut pengeringan 3,90% MC dan kadar abu 0,7932%. Pada penelitian ini digunakan 3 variasi konsentrasi ekstrak etil asetat daun salam (22,387; 16,7903; 11,1935  $\mu\text{g/mL}$ ). Pembanding yang digunakan yaitu cisplatin dengan konsentrasi 40  $\mu\text{g/mL}$ . Pengujian protein p53 mutan menggunakan metode imunositokimia dan pengamatan protein p53 mutan di analisis menggunakan *ImageJ*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak etil asetat daun salam memberikan pengaruh terhadap p53 mutan pada konsentrasi 22,387  $\mu\text{g/mL}$ . Berdasarkan analisa statistik adanya perbedaan yang signifikan antara kontrol dan kelompok perlakuan.

Kata Kunci : Daun Salam, Etil Asetat, *Gene* p53, Imunositokimia, Leukemia

## KATA PENGANTAR

### **Bismillahirrahmanirrahim**

Alhamdulillahirabbil'alamin, segala puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah *Azza Wa Jalla* atas segala limpahan rahmat dan hidayah-Nya, sholawat teriring salam penulis sampaikan kepada Nabi Muhammad SAW, sehingga dapat terselesaikannya penelitian dan penulisan skripsi dengan judul **“PENGARUH EKSTRAK ETIL ASETAT DAUN SALAM (*Syzygium polyanthum* (Wight) Walp.) TERHADAP PROTEIN P53 MUTAN PADA SEL KANKER LEUKEMIA P388 SECARA *IN VITRO*”**

Penulisan skripsi ini ditunjukkan untuk memenuhi tugas akhir sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana di bidang farmasi di Fakultas Farmasi dan Sains Universitas Muhammadiyah Prof.DR.HAMKA.

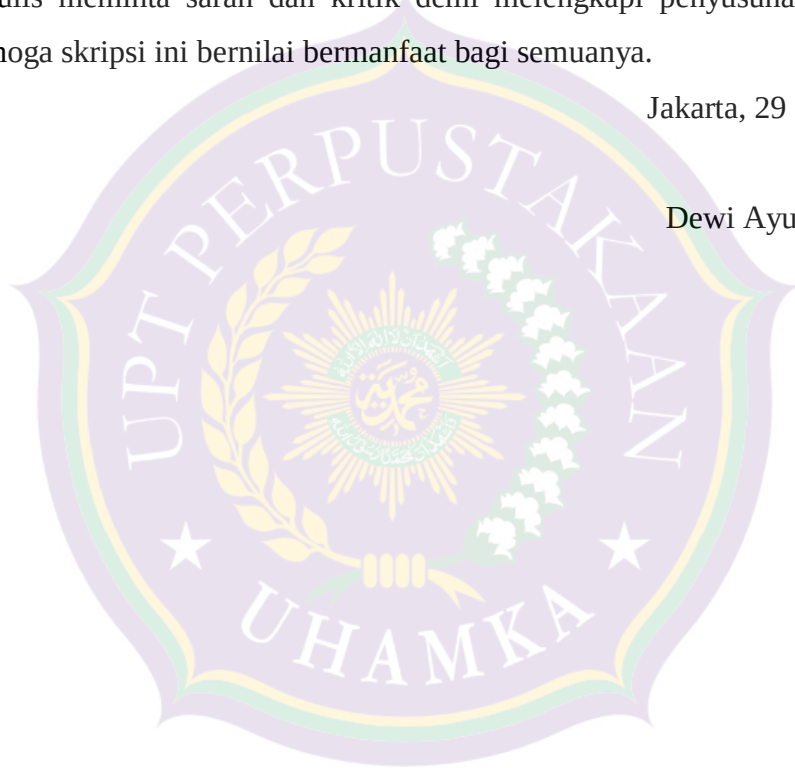
Terselesaikannya skripsi ini tidak terlepas dari bantuan banyak pihak. Oleh karena itu melalui skripsi ini penulis ingin menyampaikan rasa terimakasih yang sebesar-besarnya bagi semua pihak yang telah memberikan bantuan moril maupun materi baik langsung maupun tidak langsung dalam penyusunan skripsi ini hingga selesai, yang utama kepada :

1. Ayahanda Abdul Manaf dan ibunda Alimah sebagai madrasah utama yang menjadi wasilah menuju pintu surga yang paling tengah, terimakasih atas segala kiriman do'a yang mustajab, seluruh usia yang diwakafkan, bertetes peluh keringat yang tertumpah, dan telaga kasih sayang yang tiada bertepi sehingga ananda dapat menyelesaikan amanah untuk menimba ilmu farmasi di taraf Strata 1 perguruan tinggi.
2. Bapak Dr. Hadi Sunaryo, M.Si., Apt., selaku Dekan Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA
3. Bapak Drs. Inding Gusmayadi, M.Si., Apt., selaku Wakil Dekan 1 Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA
4. Ibu Kori Yati, M.Farm., Apt., selaku Ketua Program Studi Farmasi dan Sains UHAMKA
5. Ibu Wahyu Hidayati selaku pembimbing 1 yang telah bersedia disibukkan untuk memberikan arahan dan perbaikan selama penelitian berlangsung hingga selesai penyusunan skripsi

6. Bapak Landyyun selaku pembimbing II yang telah memberikan bimbingan penelitian dan juga nasihat moril
  7. Ibu Vivi selaku pembimbing akademik yang telah membimbing di tiap semester
  8. Kemenristekdikti atas dana hibah yang telah diberikan untuk tercapainya penelitian ini
  9. Teman-teman farmasi UHAMKA angkatan 2015 yang juga melakukan penelitian di waktu yang sama yang tidak dapat disebutkan namanya satu persatu
- Penulis menyadari bahwa dalam penulisan ini masih memiliki banyak kekurangan karena keterbatasan ilmu dan kemampuan penulis. Oleh karena itu, penulis meminta saran dan kritik demi melengkapi penyusunan skripsi ini. Semoga skripsi ini bernilai bermanfaat bagi semuanya.

Jakarta, 29 Oktober 2019

Dewi Ayu Mustika Sari



## DAFTAR ISI

|                                                          | Halaman     |
|----------------------------------------------------------|-------------|
| <b>HALAMAN JUDUL</b>                                     | <b>i</b>    |
| <b>HALAMAN PENGESAHAN</b>                                | <b>ii</b>   |
| <b>ABSTRAK</b>                                           | <b>iii</b>  |
| <b>KATA PENGANTAR</b>                                    | <b>iv</b>   |
| <b>DAFTAR ISI</b>                                        | <b>vi</b>   |
| <b>DAFTAR TABEL</b>                                      | <b>viii</b> |
| <b>DAFTAR GAMBAR</b>                                     | <b>ix</b>   |
| <b>DAFTAR LAMPIRAN</b>                                   | <b>x</b>    |
| <b>BAB 1 PENDAHULUAN</b>                                 | <b>1</b>    |
| A. Latar Belakang                                        | 1           |
| B. Permasalahan Penelitian                               | 3           |
| C. Tujuan Penelitian                                     | 3           |
| D. Manfaat Penelitian                                    | 3           |
| <b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b>                           | <b>4</b>    |
| A. Landasan Teori                                        | 4           |
| 1. Klasifikasi Tanaman Salam                             | 4           |
| 2. Deskripsi Daun Salam                                  | 4           |
| 3. Ekstraksi                                             | 5           |
| 4. Kromatografi Lapis Tipis                              | 6           |
| 5. Kanker Leukemia                                       | 7           |
| 6. Gen p53                                               | 9           |
| 7. Protein p53 Mutan                                     | 9           |
| 8. Antibodi                                              | 10          |
| 9. Cisplatin                                             | 11          |
| 10. Metode Uji Antikanker                                | 11          |
| 11. ImageJ                                               | 12          |
| B. Kerangka Berfikir                                     | 13          |
| C. Hipotesa                                              | 13          |
| <b>BAB III METODOLOGI PENELITIAN</b>                     | <b>14</b>   |
| A. Tempat dan Waktu Penelitian                           | 14          |
| 1. Tempat Penelitian                                     | 14          |
| 2. Waktu Penelitian                                      | 14          |
| B. Alat dan Bahan                                        | 14          |
| C. Prosedur Penelitian                                   | 15          |
| 1. Determinasi Tanaman                                   | 15          |
| 2. Pengumpulan Bahan                                     | 15          |
| 3. Pengolahan Simplisia                                  | 15          |
| 4. Pembuatan Ekstrak                                     | 15          |
| 5. Perhitungan Rendemen                                  | 16          |
| 6. Pemeriksaan Karakteristik Mutu Ekstrak                | 16          |
| 7. Pembuatan Larutan <i>Phospat Buffer Saline</i> (PBS)  | 18          |
| 8. Pembuatan Larutan Uji                                 | 18          |
| 9. Uji Aktivitas Antikanker dengan Metode Imunositokimia | 19          |
| 10. Analisis Data                                        | 20          |



|                                                          |           |
|----------------------------------------------------------|-----------|
| <b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN</b>                       | <b>21</b> |
| A. Determinasi Tanaman                                   | 21        |
| B. Hasil Ekstraksi Serbuk Daun Salam                     | 21        |
| C. Pemeriksaan Organoleptis                              | 22        |
| D. Pengujian Karakteristik Mutu Ekstrak                  | 23        |
| E. Penapisan Fitokimia dengan Metode KLT                 | 24        |
| F. Uji Aktifitas Antikanker dengan Metode Imunositokimia | 25        |
| <b>BAB V SIMPULAN DAN SARAN</b>                          | <b>28</b> |
| <b>DAFTAR PUSTAKA</b>                                    | <b>29</b> |
| <b>LAMPIRAN</b>                                          | <b>33</b> |



## DAFTAR TABEL

|          |                                                                    | <b>Halaman</b> |
|----------|--------------------------------------------------------------------|----------------|
| Tabel 1. | Hasil Ekstraksi Daun Salam                                         | 21             |
| Tabel 2. | Hasil Pemeriksaan Organoleptis                                     | 22             |
| Tabel 3. | Hasil Rendemen Susut Pengeringan dan Kadar Abu Ekstrak Etil Asetat | 23             |
| Tabel 4. | Hasil Penapisan Fitokimia Menggunakan KLT                          | 24             |
| Tabel 5. | Hasil Pembuatan Larutan Uji                                        | 53             |
| Tabel 6. | Hasil H-score dari Pengamatan Protein p53 Mutan                    | 57             |





## DAFTAR GAMBAR

|           |                                                                                                            | <b>Halaman</b> |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| Gambar 1. | Daun Salam ( <i>Syzygium polyanthum</i> (Wight) Walp.)                                                     | 4              |
| Gambar 2. | Hasil Imunostaning Protein p53 Mutan terhadap Ekstrak Etil Asetat Daun Salam pada Sel Kanker Leukemia p388 | 25             |
| Gambar 3. | Grafik Protein p53 Mutan                                                                                   | 26             |



## DAFTAR LAMPIRAN

|              | <b>Halaman</b>                                                                |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| Lampiran 1.  | Hasil Determinasi Tanaman 33                                                  |
| Lampiran 2.  | Datasheet Antibodi Primer 34                                                  |
| Lampiran 3.  | Datasheet Antibodi Sekunder 43                                                |
| Lampiran 4.  | Skema Penelitian 46                                                           |
| Lampiran 5.  | Skema Pembuatan Ekstrak Etil Asetat Daun Salam 50                             |
| Lampiran 6.  | Perhitungan Rendemen Ekstrak Etil Asetat Daun Salam 51                        |
| Lampiran 7.  | Perhitungan Kadar Abu dan Susut Pengeringan Ekstrak Etil Asetat Daun Salam 52 |
| Lampiran 8.  | Pembuatan Larutan Uji 53                                                      |
| Lampiran 9.  | Penapisan Fitokimia dengan Metode KLT 54                                      |
| Lampiran 10. | Imunostaining 55                                                              |
| Lampiran 11. | Perhitungan H-score Protein p53 Mutan 56                                      |
| Lampiran 12. | H-score Ekspresi Protein p53 Mutan 57                                         |
| Lampiran 13. | Hasil Uji Statistik Imunositokimia 58                                         |
| Lampiran 14. | Alat Penelitian 62                                                            |
| Lampiran 15. | Bahan Penelitian 65                                                           |

# BAB I

## PENDAHULUAN

### A. Latar Belakang

Kanker merupakan suatu penyakit yang terjadi akibat adanya pertumbuhan sel yang tidak terkontrol dan penyakit kanker dapat menyerang siapa saja serta pada berbagai tingkat usia. Menurut Suyanto (2008) sekitar 50% kanker pada manusia mengandung p53 yang mutasi, terjadinya mutasi akan berpengaruh pada ekspresi protein p53 sehingga pertumbuhan sel menjadi tidak terkontrol. Dalam keadaan normal protein p53 (*wild type*) mempunyai peran sentral dalam mengatur proses penting seperti penghentian siklus sel (*cell cycle arrest*) dan apoptosis (Dharmayanti 2003).

Salah satu penyakit kanker yang menjadi perhatian ilmuwan adalah leukemia. Leukemia adalah jenis penyakit kanker yang menyerang sel-sel darah putih yang diproduksi oleh sumsum tulang (*bone marrow*). Tanpa diketahui dengan jelas penyebabnya, sumsum tulang memproduksi sel darah putih yang berkembang tidak normal atau abnormal. Pada kasus leukemia, sel darah putih tidak merespon tanda/signal yang diberikan sehingga produksi sel darah putih tidak terkontrol (abnormal) akan keluar dari sumsum tulang dan dapat ditemukan di dalam darah perifer atau darah tepi (Departemen Farmakologi dan Terapi 2016). Leukemia adalah penyakit keganasan pada jaringan hematopoietik yang ditandai dengan penggantian elemen sumsum tulang normal oleh sel darah abnormal atau sel leukemik. Leukemia jenis kanker yang terjadi akibat adanya proliferasi abnormal pada sel leukosit (Wirawan 2003).

Kanker menjadi penyakit yang menakutkan bagi manusia, hal ini disebabkan angka kematian kanker yang sangat tinggi di dunia termasuk Indonesia. Berdasarkan data *International Agency for Research on Cancer WHO* (2018), angka kematian pasien leukemia menduduki peringkat ke 5 di Indonesia setelah kanker paru-paru, payudara, serviks, dan kanker liver. Insiden kematian pasien kanker leukemia di Indonesia mencapai 5,5% dari semua kasus kanker.

Hal tersebut menjadi sebuah tantangan untuk terus dilakukan studi dan menemukan obat antikanker terutama yang berasal dari bahan alam, khususnya

tumbuh-tumbuhan. Penemuan obat antikanker yang berasal dari tumbuhan diharapkan lebih efektif dan mengurangi efek samping yang berbahaya. Salah satu tumbuhan yang mempunyai khasiat sebagai obat adalah tanaman salam (*Syzygium polyanthum* (Wight) Walp.) Beberapa penelitian melaporkan bahwa daun salam memiliki efek antihipertensi, antidiabetes, antioksidan, antidiare, anti inflamasi, antibakteri imunomodulator, dan antikanker (Rizki dan Hariandja 2015). Efek farmakologi tersebut diduga adanya kandungan senyawa kimia yang terdapat di dalam daun salam seperti alkaloid, saponin, steroid, fenolik, dan flavonoid (Liliwirianis *et al.* 2011).

Suatu penelitian mengenai pemanfaatan daun salam terhadap sel kanker leukemia telah dilakukan oleh Diana (2016). Penelitian tersebut dilakukan dengan menggunakan tiga macam pelarut, yaitu n-heksan, etil asetat dan etanol 96% yang kemudian diujikan pada sel kanker leukemia. Hasil penelitian tersebut memperlihatkan bahwa ketiga ekstrak tersebut mampu membunuh sel leukemia. Namun, ekstrak etil asetat memiliki kemampuan antikanker paling baik dengan nilai  $IC_{50}$  22,387  $\mu$ g/mL. Berdasarkan penelitian Wulandari (2018) ekstrak etil asetat daun salam efektif dalam menurunkan proliferasi sel kanker leukemia p388 dengan persen proliferasi sebesar 45,33% pada konsentrasi 640  $\mu$ g/mL.

Penelitian tersebut perlu dilanjutkan dengan riset untuk mengetahui pengaruh ekstrak etil asetat daun salam dengan menggunakan parameter protein p53 mutan. Pengamatan protein p53 mutan pada penelitian ini dilakukan dengan metode imunositokimia secara tidak langsung. Metode imunositokimia digunakan untuk mendeteksi adanya ekspresi suatu protein spesifik dalam sel dengan menggunakan antibodi spesifik yang akan berikatan dengan protein atau antigen (CCRC 2009).

## **B. Permasalahan Penelitian**

Penelitian mengenai pemanfaatan daun salam terhadap sel kanker leukemia telah dilakukan oleh Diana Elmasari (2016) mengenai aktivitas sitotoksik ekstrak daun salam terhadap sel kanker leukemia p388. Diketahui bahwa ekstrak etil asetat memiliki kemampuan antikanker paling baik dengan nilai  $IC_{50}$  22,387  $\mu$ g/mL. Belum adanya informasi mengenai efek ekstrak etil asetat daun salam (*Syzygium polyanthum* (Wight) Walp.) terhadap protein p53 mutan pada sel kanker leukemia p388, maka perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui efek pemberian ekstrak etil asetat daun salam (*Syzygium polyanthum* (Wight) Walp.) terhadap protein p53 mutan pada sel kanker leukemia p388 secara *in vitro*.

Berdasarkan latar belakang di atas, maka dapat diidentifikasi masalah sebagai berikut: Apakah ekstrak etil asetat daun salam memiliki pengaruh terhadap protein p53 mutan pada sel leukemia p388 secara *in vitro*?

## **C. Tujuan Penelitian**

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etil asetat daun salam terhadap protein p53 mutan pada sel leukemia p388 secara *in vitro*.

## **D. Manfaat Penelitian**

Penelitian ini bermanfaat untuk memberikan informasi kepada masyarakat dan akademisi mengenai pengaruh ekstrak etil asetat daun salam terhadap protein p53 mutan pada sel kanker leukemia p388 secara *in vitro* sehingga dapat memberikan kontribusi sebagai salah satu pengobatan alternatif agen antikanker dari bahan alam.

## DAFTAR PUSTAKA

- BPOM RI. 2013. *Pedoman Teknologi Formulasi Sediaan Berbasis Ekstrak* Vol. 2. Jakarta: BPOM RI, Hlm. 10, 40, 77
- Cancer Chemoprevention Research Center (CCRC). 2009. *Prosedur Tetap Pengamatan Ekspresi Protein dengan Metode Imunositokimia*. Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada. Yogyakarta. Hlm. 2
- Cancer Chemopreventio Research Center (CCRC). 2013. *Protokol Uji Sitotoksik Metode MTT*. Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada. Yogyakarta. Hlm 1-8
- Diana E. 2016. Studi Ekstrak Etanol 96%, Etil Asetat, dan N-heksan Daun Salam (*Eugenia polyantha* Wight.) terhadap Sel Leukemia Murin P388. *Skripsi*. Jakarta: Fakultas Farmasi Universitas Muhamadiyah Prof.DR.Hamka. Hlm 25
- Dharmayanti I. 2003. Kajian Biologi Molekuler: Gen Supresor Tumor (p53) sebagai Target Gen dalam Pengobatan Kanker. *Wartazoa*;13:19-107
- Dwisari F, Harlina, Alimuddin H. 2016. Isolasi dan Karakteristik Senyawa Terpenoid Ekstrak Metanol Akar Pohon Kayu Buta-Buta (*Excoecaria agallocha* L.). *JKK*, Volume 5(3). Hlm 25-30
- GLOBOCAN. 2018. *Cancer Today*. Internasional Agency for Research on Cancer. <http://gco.iarc.fr/>. Diakses Mei 2019
- Hanani, E. 2015. *Analisis Fitokimia*. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC. Hlm. 11, 19, 22
- Hanifah S.R, Novitari A.N, Harmen F, Tedjo A, Azizah N.N, Putrianingsih R, Kusmardi K. 2019. *The Inhibition of Ethanol Extract of Phaleria macrocarpa Stem Bark on COX-2 Expression of HCT1 16 Colorectal Cancer Cell Line*. Dalam: *Research Journal of Pharmacy and Tecnology*. RJPT. Vol. 12 No. 6. Hlm. 2902-2906
- Harborne, J. B. 1987. *Metode fitokimia penuntun cara modern menganalisa tumbuhan*. Cetakan II, Diterjemahkan oleh K. Padawinata dan I. Soediro. Bandung: ITB. Hlm. 70, 234, 239
- Kementerian Kesehata RI. 2017. *Farmakope Herbal Indonesia Edisi II*. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI. Hlm. 377
- Kresno, S. 2014. *Biomarker Keganasan*. Jakarta: BP FKUI. Hlm. 247

- Koirewoa A, Fatimawali, Wiyono WI. 2010. Isolasi dan Identifikasi Senyawa Flavonoid dalam Daun Salam (*Eugenia polyantha* Wight.). *Skripsi*. Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam UNSRAT. Manado. Hlm. 27
- Kusuma L, Sulistyani N. 2012. Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etil Asetat Daun Binahong (*Anredera scandens* (L.) Moq.) Terhadap *Shigella flexneri* Beserta Profil Kromatografi Lapis Tipis. Dalam: *Jurnal Ilmiah Kefarmasian*, Vol 2, No.1. Hlm. 5
- Liliwirianis, N., N. L. W. Musa, W. Z. W. M. Zain, J. Kassim, dan S. A . Karim. 2011. Preliminary Studies on Phytochemical Screening of Ulam and Fruit from Malaysia. *E- Journal of Chemistry* 8 (S1). S285-S288
- Mane RD, Kale DA, Belaldavar C. 2017. Validation of immunoexpression of tenascin-C in oral precancerous and cancerous tissues using ImageJ analysis with novel immunohistochemistry profiler plugin: An immunohistochemical quantitative analysis. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*:211-217
- Mardiwati RK, Siregar B, Kurnia I. 2016. Penilaian Ekspresi Protein MDM2 dan P53 Sebagai Prediktor Respon Radioterapi pada Kanker Serviks. *Jurnal Biologi Indonesia* 12 (1): 2-13
- Marjoni MR. 2016. *Dasar-Dasar Fitokimia untuk Diploma III Farmasi*. Jakarta: Trans Info Media. Hlm. 128
- Mustafida R.Y., Munawir AL, Dewi R. 2013. Efek Antiangiogenik Ekstrak Etanol Buah Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa* (Scheff.) Boerl.) pada Membran Korio Alantos (CAM) Embrio Ayam. *e-Journal Pustaka Kesehatan*. 2 (1): 4-8
- Nam S., Smith D.M., Dou Q.P. 2001. Tannic Acid Potently Inhibits Tumor Cell Proteasome Activity Increase p27 and Bax Expression, and Induces G1 Arrest and Apoptosis. *American Association for Cancer Research*. 1083-1088
- Ningrum FY. 2012. Efek Ekstrak Air dan Etanol Daun Salam (*Eugenia polyantha* Wight.) pada Modulasi Proliferasi Limfosit Secara In Vitro. *Skripsi*. Jakarta: Fakultas Farmasi Universitas Pancasila
- Nurkhasanah, Sulistyani N, Mahdi L. 2017. Fraksi Kloroform Ekstrak Etanol Daun Tapak Liman Meningkatkan Ekspresi p53 pada Sel Kanker Payudara T47D. *Pharmaciana* 7 (2): 141-146
- Ozaki dan Nakagawara. 2011. Role of p53 in Cell Death and Human Cancers. Dalam: *Journal Cancers*, Japan. Hlm. 994-1013



- Rahmawati, F. 2015. Optimasi Penggunaan Kromatografi Lapis Tipis (KLT) Pada Pemisahan Senyawa Alkaloid Daun Pulau (*Alstonia scholaris* L.R.Br). *Skripsi*. Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim, Malang. Hlm 35-36
- Ratnani, R.D., Hartati I., Yance A., Endah, D.P., Khilyati DDD. 2015. Standarisasi Spesifik dan Non Spesifik Ekstraksi Hidrotropi Andrographolid dari Sambiloto (*Andrographis paniculata*). *Prosding Seminar Nasional Peluang Herbal sebagai Alternatif Medicine*. Hlm 147 – 155
- Ren W., Qiao Z., Wang H., Zhang L. 2003 Flavonoids: Promising Anticancer Agents. *Medical Research Reviews*. Hlm. 519-534
- Rizki IM. Hariandja E. 2015. Aktivitas Farmakologis, Senyawa Aktif, dan Mekanisme Kerja Daun Salam (*Syzygium polyanthum*). *Perkembangan Terkini Sains Farmasi & Klinik* 5. Hlm. 239-244
- Setiawan, L. 2005. *Kapita Selekta Hematologi*. Edisi Keempat. EGC. Jakarta. Hlm. 150-180
- Sulistiyani FS. Wahyuni, Sugahara T. Tachibana, S. Syaefudin. 2014. Cellular Mechanism of the Cytotoxic Effect of Extracts from *Syzygium polyanthum* Leaves. *American Journal of Drug Discovery and Development*, 4: 90-101
- Suyanto PY, Utomo AR, Sandra F. 2008. Mutasi gen p53: Faktor Prediktif Kanker Payudara. *Indonesian Journal of Cancer* 4. Hlm. 138-143
- Syzygium polyanthum* Walp. in GBIF Secretariat (2019). GBIF Backbone Taxonomy. Checklistdataset <https://doi.org/10.15468/39omei> accessed via GBIF.org on 2019-08-01
- Topik, A. 2014. Oxidatively Modified DNA Lesions and Systems for Reparation. Sources, Clinical Significance and Methods of Analysis : *United States of America*:53-55.
- Varghese F, Bukhari AB, Malhotra R. 2014. IHC Profiler: An Open Source Plugin for the Quantitative Evaluation and Automated Scoring of Immunohistochemistry Image of Human Tissue Samples. *Plos One*: volume 9. 1-11
- Widiastuti D, Rahmah SU, Wijayanti N. 2012. Pemeriksaan Virus Dengue-3 pada Nyamuk *Aedes aegypti* yang di Infeksikan secara Intrathorakal dengan Teknik Imunositokimia Menggunakan Antibodi DSSE10. *BALABA* 8(01): 21-25

- Wirawan R. 2003. *Diagnosis Keganasan Darah dan Sumsum Tulang*. Dalam: Suryaatmadja, ed. Pendidikan Berkesinambungan Patologi Klinik. Jakarta: Patologi Klinik FKUI. Hlm. 129-148
- Wulandari D. 2018. Uji Efektivitas Ekstrak Etil Asetat Daun Salam (*Eugenia Polyantha* Wight.) terhadap Proliferasi Sel Kanker Leukemia p388. *Skripsi*. Jakarta: Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Prof.DR Hamka. Hlm. 23
- Yue X., Zhao Y., Xu Y., Zheng M., Feng Z., Hu W. 2017. Mutant p53 in Cancer: Accumulation, Gain of Function and Therapy. *J Mol Biol.* 02; 429(11): 1595–1606. doi:10.1016/j.jmb.2017.03.030. Hlm. 1-22
- Yuwono T. 2005. *Biologi Molekuler*. Jakarta: Erlangga. Hlm. 16

