



**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK N-HEKSAN DAUN SALAM
(*Syzygium polyanthum* (Wight) Walp.) TERHADAP PROTEIN P53 MUTAN
PADA SEL KANKER PAYUDARA MCF-7 *CELL LINES***

Skripsi

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

Disusun Oleh:

Ervina Dwi Astriani

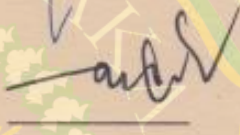
1504015138



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

Skripsi dengan Judul
**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK N-HEKSAN DAUN SALAM
(*Syzygium polyanthum* (Wight) Walp.) TERHADAP PROTEIN P53
MUTAN PADA SEL KANKER PAYUDARA MCF-7 CELL LINES**

Telah disusun dan dipertahankan di hadapan penguji oleh:
Ervina Dwi Astriani, NIM 1504015138

	Tanda Tangan	Tanggal
<u>Ketua</u> Wakil Dekan I Drs. Inding Gusmayadi, M.Si., Apt.		<u>12/8 2020</u>
<u>Penguji I</u> Dr. H. Priyo Wahyudi, M.Si.		<u>12-12-2019</u>
<u>Penguji II</u> Ema Dewanti, M.Si.		<u>13-11-2019</u>
<u>Pembimbing I</u> Wahyu Hidayati, S.Si., M.Biomed.		<u>13-12-2019</u>
<u>Pembimbing II</u> Landyyun Rahmawan Sjahid, M.Sc., Apt.		<u>14-12-2019</u>
<u>Mengetahui</u> Ketua Program Studi Kori Yati, M.Farm., Apt.		<u>14-12-2019</u>

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

ABSTRAK

PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK N-HEKSAN DAUN SALAM (*Syzygium polyanthum* (Wight) Walp.) TERHADAP PROTEIN P53 MUTAN PADA SEL KANKER PAYUDARA MCF-7 CELL LINES

Ervina Dwi Astriani

1504015138

Kanker payudara adalah penyakit keganasan non-kulit yang paling sering ditemukan pada wanita. Daun salam (*Syzygium polyanthum*) memiliki kandungan kimia flavonoid, alkaloid, fenol, saponin, steroid/terpenoid. Pada penelitian sebelumnya membuktikan bahwa daun salam memiliki aktivitas sitotoksik pada sel kanker payudara MCF-7. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui efek ekstrak n-heksan daun salam terhadap protein p53 pada sel kanker payudara MCF-7. Pada penelitian ini menggunakan metode imunositokimia. Keuntungan dari metode imunositokimia hasil yang didapat lebih efektif, hasil yang didapat berupa data kualitatif dan kuantitatif. Penelitian ini dilakukan pada bulan April hingga Agustus 2019 bertempat di Fakultas Farmasi dan Sains Universitas Muhammadiyah PROF. DR. HAMKA, Jakarta dan Departemen Kimia Universitas Indonesia, Jakarta. Metode ekstraksi yang digunakan adalah maserasi dengan pelarut n-heksan. Dari hasil uji imunositokimia dapat dinyatakan bahwa dosis tinggi sebanding dengan kontrol positif (cisplatin). Ekstrak n-heksan daun salam dapat menghambat pertumbuhan protein p53 mutan pada kanker payudara MCF-7.

Kata Kunci: *Syzygium polyanthum* (Wight) Walp., Protein P53, Imunositokimia, Kanker Payudara MCF-7.

KATA PENGANTAR

Assalamu 'alaikum Warahmatullahi Wabarakaatuh

Penulis panjatkan rasa syukur kehadirat Allah SWT, atas berkah, rahmat dan hidayah-Nya sehingga dapat menyelesaikan dan menyusun skripsi yang berjudul **“PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK N-HEKSAN DAUN SALAM (*Syzygium polyanthum* (Wight) Walp.) TERHADAP PROTEIN P53 MUTAN PADA SEL KANKER PAYUDARA MCF-7 CELL LINES”**.

Tak lupa penulis panjatkan sholawat dan salam semoga tercurahkan kepada junjungan kita nabi besar Muhammad SAW, beserta keluarga, para sahabat dan semua pengikut yang selalu setia mengikutinya hingga akhir zaman.

Penulisan skripsi ini dapat terselesaikan tidak lain karena dorongan dan dukungan dari berbagai pihak yang dengan ikhlas memberikan ilmunya sehingga penulis dapat lebih mudah dalam menyelesaikan skripsi ini. Maka penulis ingin mengucapkan terimakasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. Allah SWT atas segala nikmat yang telah diberikan dan nabi Muhammad sebagai teladan dalam menjalani hidup.
2. Kedua orang tuaku yang telah memberikan semangat, doa dan dukungan baik moril dan materil yang tiada hentinya pada penulis.
3. Bapak Dr. Hadi Sunaryo, M.Si., Apt, selaku Dekan Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA, Jakarta.
4. Bapak Drs. Inding Gusmayadi, M.Si., Apt, selaku Wakil Dekan I Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA, Jakarta.
5. Ibu Dra. Sri Nevi Gantini, M.Si., selaku Wakil Dekan II Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA, Jakarta.
6. Ibu Ari Widayanti, M.Farm., Apt. selaku Wakil Dekan III Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA, Jakarta.
7. Ibu Kori Yati, M.Si., Apt, selaku Ketua Prodi Program Studi Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA, Jakarta.
8. Ibu Wahyu Hidayati, S.Si., M.Biomed. selaku pembimbing I dalam penyusunan skripsi ini dan selalu memberikan dukungan penuh pada penulis.
9. Bapak Landyyun Rahmawan Sjahid, M.Sc., Apt. selaku pembimbing II dalam penyusunan skripsi ini dan selalu memberikan dukungan penuh pada penulis.
10. Bapak Dr. Drs. Kusmardi, M.Sc, yang telah membantu dan memberikan dukungan dalam melakukan penelitian ini.
11. Norma Nur Azizah, S.Si dan Ajeng S.Si yang telah membantu dalam mengerjakan penelitian 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 semoga skripsi ini bermanfaat baik bagi penulis dan para pembaca.

Jakarta, Oktober 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 1 PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Permasalahan Penelitian	2
C. Tujuan Penelitian	3
D. Manfaat Penelitian	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	4
A. Landasan Teori	4
1. Tinjauan Botani	4
2. Ekstrak	5
3. Ekstraksi	5
4. Antigen dan Antibodi	7
5. Kanker	8
6. Kanker Payudara	10
7. Sel MCF-7	11
8. Obat Antikanker	11
9. Sintesis Protein	13
10. Protein P53 Mutan	15
11. Imunositokimia	16
12. <i>Immunohistochemistry</i> (IHC) Profiler	17
B. Kerangka Berfikir	18
C. Hipotesa	18
BAB III METODOLOGI PENELITIAN	19
A. Tempat dan Waktu Penelitian	19
1. Tempat Penelitian	19
2. Waktu Penelitian	19
B. Pola Penelitian	19
C. Alat dan Bahan Penelitian	19
1. Alat Penelitian	19
2. Bahan Penelitian	19
D. Prosedur Penelitian	20
1. Pengumpulan Bahan	20
2. Determinasi Tanaman	20
3. Penyiapan Bahan Uji dan Ekstraksi	20
4. Pemeriksaan Karakteristik Ekstrak	21
5. Penapisan Fitokimia dengan Metode KLT	22
6. Uji Imunositokimia	23
7. Analisis Data	24

BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	25
A. Determinasi Tanaman	25
B. Ekstraksi	25
C. Hasil Pemeriksaan Mutu Ekstrak	26
1. Pemeriksaan Organoleptis	26
2. Susut Pengeringan	26
3. Penetapan Kadar Abu	26
D. Penapisan Fitokimia dengan Metode KLT	27
E. Uji Aktivitas Antikanker dengan Metode Imunositokimia	28
BAB V SIMPULAN DAN SARAN	32
A. Simpulan	32
B. Saran	32
DAFTAR PUSTAKA	33
LAMPIRAN	37



DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Penapisan Fitokimia Ekstrak dengan Metode KLT	22
Tabel 2. Hasil Ekstraksi n-Heksan Daun Salam	25
Tabel 3. Hasil Organoleptis	26
Tabel 4. Hasil Penapisan Fitokimia Menggunakan KLT	28
Tabel 5. Hasil Penapisan Fitokimia KLT	51
Tabel 6. Pembuatan Larutan Uji	53
Tabel 7. Hasil Rata-rata Nilai H-Score	54



DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Daun Salam	4
Gambar 2. Hasil Mikroskop Ekspresi P53	28
Gambar 3. Protein P53 Mutan	30



DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Hasil Determinasi Tanaman	37
Lampiran 2. Antibodi Primer	38
Lampiran 3. Antibodi Sekunder	47
Lampiran 4. Skema Prosedur Penelitian	50
Lampiran 5. Hasil Penapisan Fitokimia	51
Lampiran 6. Penetapan Rendemen, Susut Pengeringan, dan Kadar Abu	52
Lampiran 7. Pembuatan Larutan Uji	53
Lampiran 8. Hasil Rata-rata Nilai H-Score	54
Lampiran 9. Data Pengamatan Uji Imunositokimia Kontrol Positif	55
Lampiran 10. Data Pengamatan Uji Imunositokimia Kontrol Negatif	56
Lampiran 11. Data Pengamatan Uji Imunositokimia Dosis Tinggi	57
Lampiran 12. Data Pengamatan Uji Imunositokimia Dosis Sedang	58
Lampiran 13. Data Pengamatan Uji Imunositokimia Dosis Rendah	59
Lampiran 14. Gambar Alat yang Digunakan dalam Penelitian	60
Lampiran 15. Gambar Bahan yang Digunakan dalam Penelitian	63
Lampiran 16. Hasil Uji Statistika Imunositokimia	65



BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Penyakit kanker merupakan salah satu penyebab kematian utama di seluruh dunia. Kanker adalah pertumbuhan yang tidak normal dari sel-sel jaringan tubuh yang berubah menjadi ganas. Sel-sel tersebut dapat tumbuh lebih lanjut serta menyebar ke bagian tubuh lainnya serta menyebabkan kematian. Sel tubuh yang mengalami mutasi (perubahan) dan mulai tumbuh dan membelah lebih cepat dan tidak terkendali seperti sel normal. Sel kanker tidak mati setelah usianya cukup melainkan tumbuh terus dan bersifat invasif sehingga sel normal tumbuh dapat terdesak atau malah mati (Kemenkes 2016). Salah satu penyebab terjadinya kanker diduga karena adanya mutasi gen p53. Gen p53 merupakan gen penekan tumor. Gen p53 dapat menghambat perkembangan siklus sel. Hilangnya fungsi p53 memungkinkan sel yang mengalami kerusakan DNA tetap masuk dalam siklus sel. Akhirnya akan menyebabkan mutasi gen (Jawetz *et al.*, 2012).

Mutasi pada gen ini menyebabkan hilangnya *growth suppression* dan menyebabkan progresi siklus sel yang tidak terkontrol dan mengarah ke kanker. Pada sel normal, p53 berperan dalam menginduksi terjadinya apoptosis, tetapi pada sel kanker protein p53 termutasi sehingga fungsi dari protein p53 tidak dapat menginduksi terjadinya apoptosis sehingga sel kanker terus tumbuh tak terkendali (Vousden dan Lu 2002). Salah satu kanker yang disebabkan fungsi protein p53 inaktivasi yaitu kanker payudara.

Kanker payudara adalah tumor ganas yang terbentuk dari sel-sel payudara yang tumbuh dan berkembang tanpa terkendali, sehingga dapat menyebar di antara jaringan atau organ dekat payudara atau ke bagian tubuh lainnya (Kemenkes 2016). Penyakit kanker payudara di dunia menduduki peringkat kedua sebesar 11,6 % dan penyebab kematian kelima di dunia sebesar 6,6% (Bray *et al.*, 2018). Berdasarkan data Globocan pada tahun 2018 Indonesia menduduki peringkat pertama dengan prevalensi kanker payudara sebesar 16,7%, sedangkan diantara wanita Indonesia kanker payudara merupakan kanker yang paling umum terjadi (WHO 2018).

Pengobatan kanker dapat dilakukan dengan radiasi, pembedahan dan kemoterapi, namun efek samping dari pengobatan terhadap kanker tidak hanya membunuh sel kanker, tetapi dapat juga membunuh sel normal. Maka dari itu perlu dilakukannya penemuan bahan alam untuk meningkatkan peranan dalam pelayanan kesehatan masyarakat secara luas, maka diperlukan data-data ilmiah yang berkaitan dengan khasiat dan keamanan penggunaan obat tradisional ini. Salah satu tumbuhan yang mempunyai khasiat sebagai obat adalah daun salam (*Syzygium polyanthum* (Wight) Walp.). Tanaman salam (*Syzygium polyanthum* (Wight) Walp.) di Indonesia dikenal sebagai tanaman obat terutama pada bagian daun. Kandungan utama daun salam meliputi karbohidrat, triterpen, flavonoid, tanin dan alkaloid (Kusuma dkk 2007). Penemuan obat dari daun salam terus berlanjut dan memberikan arahan baru yang penting terhadap berbagai target farmakologi di antaranya dapat digunakan sebagai antijamur, antibakteri, antimalaria, antiinflamasi, antidiare, antioksidan, antikolesterol, antidiabetes, antihiperurisemia (Novira 2018).

Berdasarkan penelitian sebelumnya menyatakan bahwa pada ekstrak n-heksan daun salam mempunyai aktivitas sitotoksik yang lebih baik pada sel kanker payudara MCF-7 dibandingkan dengan ekstrak etanol 96% dan ekstrak etil asetat dengan nilai sitotoksik IC_{50} ekstrak n-heksan daun salam sebesar 217,77 $\mu\text{g/mL}$ (Triwardiani 2016). Pada penelitian Falibari (2018) menyatakan bahwa ekstrak n-heksan daun salam dengan dosis 640 $\mu\text{g/mL}$ dan 320 $\mu\text{g/mL}$ menunjukkan penurunan proliferasi yang sebanding dengan cisplatin. Berdasarkan informasi tersebut, maka perlu dilakukan penelitian mengenai efek pemberian ekstrak n-heksan daun salam terhadap sel kanker payudara MCF-7 dengan mengamati protein p53 mutan menggunakan metode imunositokimia. Keuntungan menggunakan metode imunositokimia karena metode ini sangat luas digunakan dalam histologi, dan dapat mendeteksi protein spesifik pada suatu potongan (Peckham 2014).

B. Permasalahan Penelitian

Pada tahun 2016 telah dilakukan penelitian mengenai aktivitas sitotoksik variasi ekstrak daun salam terhadap sel kanker payudara. Kanker payudara terjadi akibat adanya kegagalan sinyal saat proses pertumbuhan sel akibat adanya mutasi

beberapa protein salah satunya protein p53 mutan. Untuk mengetahui kemampuan suatu ekstrak menghambat pertumbuhan kanker maka perlu dilakukan penelitian dengan mengamati efek ekstrak tersebut terhadap protein p53 mutan. Belum adanya informasi mengenai efek ekstrak n-heksan terhadap protein p53 mutan pada sel kanker payudara, maka perlu dilakukan penelitian untuk mengamati pengaruh pemberian ekstrak n-heksan daun salam terhadap protein p53 mutan pada sel kanker payudara MCF-7 *cell lines*.

C. Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak n-heksan daun salam (*Syzygium polyanthum* (Wight) Walp.) terhadap protein p53 mutan pada sel kanker payudara MCF-7 *cell lines*.

D. Manfaat Penelitian

Manfaat yang dapat diperoleh dari penelitian ini adalah:

1. Bagi mahasiswa, diharapkan dapat mengetahui efek ekstrak n-heksana daun salam (*Syzygium polyanthum* (Wight) Walp.) terhadap protein p53 pada sel payudara MCF-7.
2. Bagi masyarakat, diharapkan dapat memberikan informasi mengenai khasiat ekstrak daun salam (*Syzygium polyanthum* (Wight) Walp.) sebagai alternatif pengobatan kanker payudara MCF-7.
3. Bagi perkembangan ilmu pengetahuan, menambah informasi mengenai khasiat daun salam dan dapat dilakukan pengujian lebih lanjut.
4. Bagi industri, diharapkan dapat dikembangkan guna pengobatan pasien kanker.

DAFTAR PUSTAKA

- Badan POM RI. 2012. *Pedoman Teknologi Formulasi Sediaan Berbasis Ekstrak*. Badan POM RI. Jakarta. Hlm. 8.
- Bratawidjaja G. K, Rengganis I. 2012. *Imunologi Dasar* Edisi 10. Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Jakarta. Hlm. 151.
- Bray Freddie., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. 2018. Global Cancer Statistics 2018: Globocan Estimates of Incidence and Mortality Worlwide for 36 Cancer in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. **68**(6). : 394 – 424.
- Cancer Chemoprevention Research Center (CCRC). 2009. *Prosedur Tetap Pengecatan Imunohistokimia p53*. <http://ccrc.farmasi.ugm.ac.id/wp-content/uploads/sop-ihc-p53-laras>. Diakses 26 november 2019.
- Cancer Chemoprevention Research Center (CCRC). 2009. *Prosedur Tetap Pengamatan Ekspresi Protein dengan Metode Imunositokimia*. Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada. Yogyakarta. Hlm. 2.
- Cancer Chemoprevention Research Center (CCRC). 2015. *Sel MCF-7*. http://ccrc.farmasi.ugm.ac.id/?page_id=1234. Diakses 18 september 2019.
- Departemen Kesehatan RI. 2000. *Inventaris Tanaman Obat Herbal Indonesia (1) Jilid 1*. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. Jakarta.
- Departemen Kesehatan RI. 2002. *Buku Panduan Teknologi Ekstrak*. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta. Hlm. 74.
- Departemen Kesehatan RI. 2008. *Farmakope Herbal Indonesia Edisi I*. Departemen Kesehatan RI. Jakarta. Hlm 119, 122.
- Departemen Kesehatan RI. 2017. *Farmakope Herbal Indonesia Edisi I*. Departemen Kesehatan RI. Jakarta. Hlm 376.
- Erlod SL, Stansfield. 2006. *Genetika Edisi Keempat*. Erlangga. Jakarta. Hlm. 61.
- Falibari P.D. 2018. Uji Efektivitas Ekstrak N-Heksana Daun Salam (*Eugenia polyantha* Wight.) Terhadap Proliferasi Sel Kanker Payudara (MCF-7). *Skripsi*. Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA, Jakarta. Hlm 22.
- Gunawan. 2016. *Farmakologi dan Terapi Edisi VI*. Departemen Farmakologi dan Terapeutik Fakultas Kedokteran UI. Jakarta. Hlm. 737, 738,740.
- Goodman & Gilman. 2012. *Dasar Farmakologi Terapi*. EGC. Jakarta, Hlm. 98.
- Hanani E. 2015. *Analisis Fitokimia*. EGC. Jakarta, Hlm. 10 - 13.
- Hanifah S.R, Novitarani 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 HCT116 Colorectal

- Cancer Cell Line. *Research Journal of Pharmacy and Tecnology*. RJPT. **12**(6): 2902-2906.
- Harmita. 2014. *Analisis Fisikokimia Kromatografi*. EGC. Jakarta, Hlm. 188 – 189.
- Haryono S.J, Anwar S.L, Salim A. 2017. *Dasar-dasar Biologi Molekular Kanker bagi Praktisi Klinis*. UGM Press. Yogyakarta. Hlm. 166.
- Hasjim H. 2013. *Biologi Medik*. EGC. Jakarta. Hlm. 40.
- Jawetz, Melnik, Adelberg's. 2012. *Mikrobiologi Kedokteran*. Edisi 25. Terjemahan: Nugroho AW. EGC. Jakarta, Hlm. 622 – 623.
- Junqueira, L. Carlos, Carneiro J, Kelley R.O. 1997. *Histologi Dasar*. Edisi 8. EGC. Jakarta, Hlm. 15.
- Katzung B.G, Susan B.M, Anthony J.T. 2013. *Farmakologi Dasar & Klimik*. Edisi 12. Terjemahan: Soeharsono R. EGC. Jakarta, Hlm. 1074.
- Kemenkes RI. 2015. *Situasi Penyakit Kanker*. Pusat Data dan Informasi Kementrian kesehatan RI. Jakarta. Hlm. 1, 16.
- Kemenkes RI. 2015. *Infodatin Stop Kanker*. Pusat Data dan Informasi Kementrian kesehatan RI. Jakarta. Hlm. 4.
- Kemenkes RI. 2016. *Infodatin Bulan Peduli Kanker Payudara*. Pusat Data dan Informasi Kementrian kesehatan RI. Jakarta. Hlm. 1.
- Kemenkes RI. 2017. *Acuan Bahan Baku Obat Tradisional dari Tumbuhan Obat di Indonesia*. Kementerian Kesehatan RI Direktorat Jenderal Kefarmasian dan Alat Kesehatan. Jakarta. Hlm. 797.
- Kemenkes RI. 2017. *Farmakope Herbal Indonesia*. Kementerian Kesehatan RI Direktorat Jenderal Kefarmasian dan Alat Kesehatan. Jakarta. Hlm. 377.
- Kemenkes RI. 2018. *Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Kanker Payudara*. Kementerian Kesehatan RI. Jakarta. Hlm. 8, 11.
- Kumoro A.C. 2015. *Teknologi Ekstraksi Senyawa Bahan Aktif dari Tanaman Obat*. Plantaxia. Yogyakarta. Hlm. 44.
- Kusuma W.I, Kuspradini H, Arung E.T, Aryani F, Min H.Y, Kim S.J, Kim U.Y. 2011. Biological Activity and Phytochemical Analysis of three Indonesian Medicinal Plants, *Muraya Koenigii*, *Syzygium polyanthum* and *Zingiber purpurea*. *Elsevier*. **4**(1): 75-79.
- Latief A. 2012. *Obat Tradisional*. EGC. Jakarta, Hlm. 228.
- Malkin, D., 2001. The role of p53 in human cancer. *J. Neuro Oncol*. **51**: 231–243
- Mane DR, Kale AD, Belaldavar C. 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*. **21**(2) : 211 – 217.
- Mantovani F, Collavin L, Sal GD. 2018. Mutant p53 as a Guardian of the Cancer Cell. *Springer Nature CDD Press*. **26**: 199 – 212.
- Marjoni R. 2016. *Dasar-Dasar Fitokimia untuk Diploma III Farmasi*. Trans Info Media. Jakarta. Hlm. 19, 23, 93.
- Mitchell R.N, Kumar, Abbas, Fausto. 2008. *Buku Saku Dasar Patologis Penyakit*. Edisi 7. Terjemahan: Tania Ingrid. EGC. Jakarta, Hlm. 634.
- Nair M, Peate I. 2015. *Dasar-dasar Patofisiologi Terapan*. Bumi Medika. Jakarta. Hlm. 53.
- Ngili Y. 2015. *Biokimia Aliran Informasi Genetika*. Innosain. Yogyakarta. Hlm. 187-188.
- Novira P.P, Febrina Ellin. 2018. Review Artikel: Tinjauan Aktivitas Farmakologi Ekstrak Daun Salam (*Syzygium polyanthum* (Wight.) Walp). Dalam: *Jurnal Farmaka*. **16**(2): 288 – 297.
- Nurhayati B, Darmawati S. 2017. *Biologi Sel dan Molekuler*. Badan Pengembangan dan Pemberdayaan Sumber Daya Manusia Kesehatan. Jakarta. Hlm. 69, 71, 73, 76, 77.
- Ozaki T and Nakagawara A. 2011. Review Role of p53 in Cell Death and Human Cancers. *Cancers*. **3**: 994-1013.
- Pahmi K. 2017. *Protein dalam Biomedik Prinsip Dasar dan Analisa*. Pustaka Panesia. Yogyakarta. Hlm 15, 16, 45, 91.
- Peckham M. 2014. *At a Glance Histologi*. Erlangga. Jakarta. Hlm. 13.
- Podolok I, Galanty A, Sobolewska D. 2010. Saponin as cytotoxic agents: a review. *Phytochem Rev*. **9**: 425-474.
- Radji M. 2015. *Imunologi & Virologi*. ISFI. Jakarta. Hlm. 32-33.
- Rahmawati, F. 2015. Optimasi Penggunaan Kromatografi Lapis Tipis (KLT) Pada Pemisahan Senyawa Alkaloid Daun Pulai (*Alstonia scholaris* L.R.Br). Skripsi. Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim, Malang. Hlm 35-36.
- Rantam F.A. 2003. *Metode Imunologi*. Airlangga University Press. Surabaya. Hlm. 129, 136, 137.
- 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*). *Prosiding Seminar Nasional Peluang Herbal sebagai Alternatif Medicine*. Semarang. Hlm 147 – 155.

- Ren W, Qiao Z, Wang H, Zhu L, Zhang L. 2003. Flavonoids: Promising Anticancer Agents. *Medicinal Research Review*. **23** (4): 519-534.
- Rohman Abdul. 2009. *Kromatografi untuk Analisis Obat*. Graha Ilmu. Yogyakarta, Hlm. 47.
- Salamah N, Widyaningsih W, Izati I, Susanti H. 2015. Aktivitas Penangkap Radikal Beba Ekstrak Etanol Ganggang Hijau *Spirogyra sp.* Dan *Ulva lactuca* dengan Metode DPPH. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesian*. **13** (2): 145 - 150.
- Samudra A, 2014. Karakteristik Ekstrak Etanol Daun Salam (*Syzygium polyanthum* Wight.) dari Tiga Tempat Tumbuh di Indonesia. *Skripsi*. Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan UIN Syarif Hidayatullah, Jakarta. Hlm 58.
- Siswandono. 2016. *Kimia Medisinal*. Edisi II. Airlangga University Press. Surabaya. Hlm. 183-216.
- Subowo. 2014. *Imunologi* Edisi 3. Sagung Seto. Jakarta. Hlm. 36.
- Sulistiyani N, Nurkhasanah, Mahdi L. 2017. Fraksi kloroform ekstrak etanol daun tapak liman (*Elephantopus scaber* Linn.) meningkatkan ekspresi p53 pada sel kanker payudara T47D. Dalam: *Pharmaciana*. **7** (2) : 141 – 146.
- Triwardiani R. 2016. Studi Ekstrak Etanol 96%, Etil Asetat, dan N-Heksana Daun Salam (*Eugenia polyantha* Wight.) Terhadap Sel Kanker Payudara (MCF-7). *Skripsi*. Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA, Jakarta. Hlm 25.
- Tussanti I, Johan A, Kisdjamiatun. 2014. Sitotoksitas *In Vitro* Ekstrak Etanolik Buah Parijoto (*Medinilla speciosa, reinw.ex bl.*) terhadap Sel Kanker Payudara T47D. *Jurnal Gizi Indonesia*. **2** (2): 53 – 58.
- Varghese F, Bukhari AB, Malhotra R, De A. 2014. IHC Profiler: An Open Source Plugin for the Quantitative Evaluation and Automated Scoring of Immunohistochemistry Images of Human Tissue Samples. *Plos ONE* **9**(5) : 1-11.
- Verawati, Noviandi D, Petmawati. 2017. Pengaruh Metode Ekstraksi terhadap Fenolat Total dan Aktivitas Antioksidan Daun Salam (*Syzygium polyanthum* (Wight) Walp.). *Jurnal Katalisator*. **2** (2): 53 – 60.
- Vousden H.K, Lu X. 2002. Live or Let Die: The Cell's Response to P53. *Nature Review Cancer*. **2**: 594 – 604.
- World Health Organization (WHO). 2018. *Breast Indonesia*. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/360-indonesia-factsheets.pdf>. Diakses tanggal 22 Januari 2019.
- Yunita O. 2016. *Biologi Sel Pendekatan Aplikatif untuk Profesi Kesehatan*. Erlangga. Jakarta. Hlm. 135.