



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

Skripsi

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

**Disusun Oleh :
Farah Adilah Sabrina
1504015147**





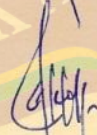



**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI DAN SAINS
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH PROF. DR. HAMKA
JAKARTA
2019**

Skripsi dengan Judul

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

Telah disusun dan dipertahankan di hadapan penguji oleh:
Farah Adilah Sabrina, NIM 1504015147

	Tanda Tangan	Tanggal
Ketua <u>Wakil Dekan I</u> Drs. Inding Gusmayadi, M.Si., Apt.		<u>12/11/19</u>
<u>Penguji I</u> Kriana Efendi, M.Farm., Apt.		<u>13 - 09 - 2019</u>
<u>Penguji II</u> Dwitiyanti, M.Farm., Apt.		<u>14 - 09 - 2019</u>
<u>Pembimbing I</u> Dr. Kusmardi., M.Sc.		<u>17 - 09 - 2019</u>
<u>Pembimbing II</u> Numlil Khaira Rusdi, M.Si., Apt.		<u>17 - 09 - 2019</u>
Mengetahui:		
Ketua Program Studi Kori Yati, M.Farm., Apt.		<u>17 / 9 - 2019</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 SERVIKS (HeLa) SECARA *IN VITRO*

Farah Adilah Sabrina

1504015147

Kanker serviks merupakan kanker dengan prevalensi tertinggi yang terjadi pada wanita di Indonesia. Daun mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa* (Scheff.) Boerl.) merupakan salah satu tumbuhan alami yang berpotensi sebagai antikanker. Nanopartikel memiliki potensi yang sangat besar dalam perkembangan terapi kanker dan umumnya dikembangkan untuk menargetkan obat ke target yang spesifik. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas sitotoksik ekstrak etanol 70% daun mahkota dewa dalam bentuk nanopartikel dibandingkan ekstrak etanol 70% daun mahkota dewa terhadap sel kanker serviks (HeLa). Uji sitotoksitas dilakukan secara *in vitro* menggunakan metode MTT *assay* dan IC₅₀ sebagai parameter. Pengujian sitotoksik menggunakan ekstrak dan nanopartikel daun mahkota dewa dengan konsentrasi 7,5; 15; 30; 60; 120 µg/ml dan cisplatin sebagai pembanding dengan konsentrasi 1; 2; 4; 8; 16 µg/ml. Absorbansi yang diperoleh dari ELISA *reader* digunakan untuk menghitung nilai IC₅₀ dengan analisa probit. Hasil uji sitotoksik menunjukkan bahwa ekstrak etanol 70% daun mahkota dewa dalam bentuk nanopartikel memiliki aktivitas sitotoksik yang lebih kuat dengan nilai IC₅₀ 10,78 µg/ml dibandingkan ekstrak etanol 70% daun mahkota dewa dengan nilai IC₅₀ 19,61 µg/ml.

Kata kunci: Sitotoksik, nanopartikel, daun mahkota dewa, MTT *assay*, sel HeLa.

KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahim

Alhamdulillah, segala puji dan syukur ke hadirat Allah Subhanahu Wa Ta'ala 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 SERVIKS (HeLa) SECARA *IN VITRO*”**.

Penulisan skripsi ini dimaksudkan untuk memenuhi tugas akhir sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Farmasi (S.Farm) pada Program Studi Farmasi FFS UHAMKA, Jakarta.

Pada kesempatan yang baik ini penulis ingin menyampaikan rasa 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. Bapak Dr. Drs. Kusmardi, M.Sc, selaku pembimbing I dan Ibu Numlil Khaira Rusdi, M.Si., Apt, selaku pembimbing II yang senantiasa telah banyak membantu, membimbing, memberikan arahan dan nasehat selama pengerjaan penelitian dan penyusunan skripsi ini.
8. Ibu Nora Wulandari M. Farm., Apt, selaku pembimbing Akademik atas bimbingan dan nasihat yang telah diberikan selama kuliah dan penyusunan skripsi ini.
9. Kedua orang tua tercinta Papa Mudrika Thahir dan Mama Ratih Roziati, serta kakak dan adik tersayang Revrizal, Nabilah, dan Kaisya yang selalu setia mendoakan, memberikan dukungan dan semangat bagi penulis untuk dapat menyelesaikan skripsi ini.

Penulis menyadari masih banyak kekurangan yang terdapat dalam skripsi ini. Oleh karena itu, kritik dan saran yang membangun sangat penulis harapkan untuk pengerjaan karya tulis berikutnya. Terima kasih.

Jakarta, Juli 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	3
C. Tujuan Penelitian	3
D. Manfaat penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
A. Landasan Teori	5
1. Deskripsi Tumbuhan	5
2. Pengertian Simplisia	7
3. Pengertian Ekstrak	8
4. Pengertian Ekstraksi	8
5. Nanopartikel	9
6. Pengertian Kanker	12
7. Pengertian Cisplatin	17
8. Uji Sitotoksisitas	17
9. Metode Pengujian Sitotoksik MTT <i>Assay</i>	18
B. Kerangka Berpikir	18
C. Hipotesis	19
BAB III METODOLOGI PENELITIAN	20
A. Tempat dan Jadwal Penelitian	20
1. Tempat Penelitian	20
2. Jadwal Penelitian	20
B. Alat dan Bahan Penelitian	20
1. Alat Penelitian	20
2. Bahan Penelitian	20
C. Prosedur Penelitian	21
1. Pengumpulan Bahan	21
2. Pengujian Ukuran Partikel	21
3. Penapisan Fitokimia	21
4. Sterilisasi Alat	23
5. Pembuatan Reagen	23
6. Pembuatan Larutan Uji	23
7. Uji Sitotoksisitas dengan Metode MTT <i>Assay</i>	24
8. Analisa Data	24

	Halaman
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	25
A. Pengujian Ukuran Partikel	25
B. Skrining Fitokimia Ekstrak Nanopartikel Daun Mahkota Dewa dan Ekstrak Etanol Daun Mahkota Dewa	25
C. Uji Sitotoksik Ekstrak Daun Mahkota Dewa dalam Bentuk Nanopartikel Terhadap Sel Kanker Serviks (Sel HeLa)	26
BAB V SIMPULAN DAN SARAN	32
A. Simpulan	32
B. Saran	32
DAFTAR PUSTAKA	33
LAMPIRAN	37



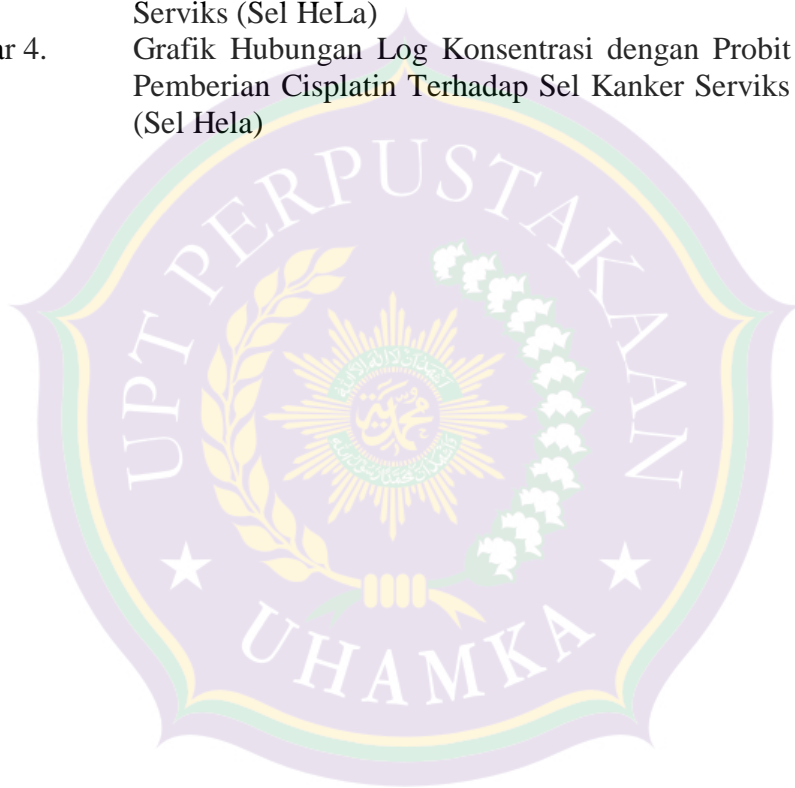
DAFTAR TABEL

		Halaman
Tabel 1.	Penapisan Fitokimia Ekstrak dan Nanopartikel Daun Mahkota Dewa	26
Tabel 2.	Hasil Uji Sitotoksik Ekstrak Etanol 70% Daun Mahkota Dewa Terhadap Sel Kanker Serviks (Sel HeLa)	28
Tabel 3.	Hasil Uji Sitotoksik Ekstrak Nanopartikel Daun Mahkota Dewa Terhadap Sel Kanker Serviks (Sel HeLa)	29
Tabel 4.	Hasil Uji Sitotoksik Cisplatin Terhadap Sel Kanker Serviks (Sel HeLa)	29



DAFTAR GAMBAR

		Halaman
Gambar 1.	Tanaman Mahkota Dewa	5
Gambar 2.	Grafik Hubungan Log Konsentrasi dengan Probit Pemberian Ekstrak Etanol 70% Daun Mahkota Dewa (<i>Phaleria macrocarpa</i> (Scheff.) Boerl.) Terhadap Sel Kanker Serviks (Sel Hela)	57
Gambar 3.	Grafik Hubungan Log Konsentrasi dengan Probit Pemberian Ekstrak Etanol 70% Daun Mahkota Dewa (<i>Phaleria macrocarpa</i> (Scheff.) Boerl.) dalam Bentuk Nanopartikel Terhadap Sel Kanker Serviks (Sel HeLa)	58
Gambar 4.	Grafik Hubungan Log Konsentrasi dengan Probit Pemberian Cisplatin Terhadap Sel Kanker Serviks (Sel Hela)	58



DAFTAR LAMPIRAN

		Halaman
Lampiran 1.	Skema Kerja Penelitian	38
Lampiran 2.	Hasil Pengujian Ukuran Partikel Ekstrak Nanopartikel Daun Mahkota Dewa	39
Lampiran 3.	Hasil Skrining Fitokimia Ekstrak Etanol 70% Daun Mahkota Dewa	42
Lampiran 4.	Hasil Skrining Fitokimia Ekstrak Etanol 70% Daun Mahkota Dewa dalam Bentuk Nanopartikel	44
Lampiran 5.	Skema Uji Sitotoksik dengan Metode MTT Assay	46
Lampiran 6	Pembuatan Konsentrasi Larutan Uji Ekstrak dan Nanopartikel Daun Mahkota Dewa	47
Lampiran 7.	Pembuatan Konsentrasi Cisplatin	49
Lampiran 8	Pemetaan Pengisian Ekstrak Nanopartikel Daun Mahkota Dewa	51
Lampiran 9.	Data Absorbansi Hasil Pembacaan Menggunakan ELISA Reader Panjang Gelombang 630 nm	53
Lampiran 10.	Hasil Uji Sitotoksik Ekstrak Etanol 70% Daun Mahkota Dewa Terhadap Sel Kanker Serviks (Sel HeLa)	54
Lampiran 11.	Hasil Uji Sitotoksik Ekstrak Nanopartikel Daun Mahkota Dewa Terhadap Sel Kanker Serviks (Sel HeLa)	55
Lampiran 12.	Hasil Uji Sitotoksik Cisplatin Terhadap Sel Kanker Serviks (Sel HeLa)	56
Lampiran 13.	Grafik Hubungan Log Konsentrasi dengan Probit Pemberian Ekstrak Etanol 70% Daun Mahkota Dewa (<i>Phaleria macrocarpa</i> (Scheff.) Boerl.) dalam Bentuk Ekstrak dan Nanopartikel Serta Cisplatin Terhadap Sel Kanker Serviks (Sel HeLa)	57
Lampiran 14.	Perhitungan Perbandingan Potensi Relatif antara Nanopartikel dengan Cisplatin	59
Lampiran 15.	Gambar Bahan dan Alat yang Digunakan Pada Penelitian	60

BAB I PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Kanker merupakan salah satu penyebab kematian utama di seluruh dunia yang jumlahnya terus meningkat dari tahun ke tahun. Menurut *International Agency Research on Cancer* (IARC) tahun 2018, penyakit kanker di dunia diperkirakan telah meningkat menjadi 18,1 juta kasus dan 9,6 juta kematian. Pola global menunjukkan bahwa apabila pria dan wanita digabungkan, hampir setengah dari kasus baru dan lebih dari setengah kematian akibat kanker di seluruh dunia pada tahun 2018 diperkirakan terjadi di Asia, yaitu hampir 60% dari populasi global (IARC 2018). Penyakit kanker adalah penyakit yang timbul akibat pertumbuhan tidak normal sel jaringan tubuh yang berubah menjadi sel kanker. Penyakit kanker bisa terjadi karena berbagai faktor yaitu faktor genetik, faktor karsinogen dan faktor perilaku atau gaya hidup (Kemenkes RI 2015).

Berdasarkan data WHO tahun 2018, kanker serviks adalah kanker paling sering terjadi keempat pada wanita dengan perkiraan 570.000 kasus baru pada tahun 2018 yang mewakili 6,6% dari semua kanker wanita. Sekitar 90% kematian akibat kanker serviks terjadi di negara-negara berpenghasilan rendah dan menengah. Di Indonesia pada tahun 2013 penyakit kanker serviks dan payudara merupakan penyakit kanker dengan prevalensi tertinggi, yaitu kanker serviks sebesar 0,8% dan kanker payudara sebesar 0,5% (Kemenkes RI 2015).

Penggunaan obat herbal menjadi sebuah alternatif yang saat ini cenderung lebih disukai oleh masyarakat. Faktor yang mendorong masyarakat lebih memilih pengobatan herbal karena bahan alami dianggap bersifat lebih aman dan dapat meminimalkan efek samping dibandingkan obat modern. Dalam beberapa tahun terakhir, telah banyak dilakukan penelitian terhadap penggunaan bahan alam sebagai bahan utama pembuatan obat. Hal ini bertujuan untuk mendapatkan obat baru yang lebih efektif dan lebih aman. Salah satu pengobatan alternatif dari bahan alam yang berkhasiat sebagai obat adalah daun mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa* (Scheff.) Boerl.). Khasiat dari daun mahkota dewa yaitu dapat menyembuhkan penyakit kanker, diabetes mellitus (kencing manis),

asam urat, reumatik, darah tinggi (hipertensi), stroke, kolesterol, disentri, wasir, alergi, gangguan pada ginjal dan penyakit kulit (BPOM RI 2006).

Daun mahkota dewa mengandung alkaloid, saponin, flavonoid, dan polifenol (lignin) (Fajri dkk. 2016). Senyawa-senyawa ini diketahui memiliki aktivitas yang dapat menghambat pertumbuhan dan membunuh sel kanker. Bahan alam memiliki kandungan senyawa bioaktif yang digunakan secara luas untuk pengobatan, sehingga perlu dilakukan peningkatan bioaktivitas. Namun seiring dengan perkembangan ilmu dan teknologi, pemanfaatan tumbuhan sebagai obat secara tradisional dipandang kurang efektif dan efisien. Oleh karena itu, para peneliti mulai mengaplikasikan teknologi nano pada pemanfaatan tumbuhan obat salah satunya adalah pembuatan nanopartikel (Khakim dan Atun 2017). Nanopartikel memiliki potensi yang sangat besar dalam perkembangan terapi kanker (Artini 2013). Pemanfaatan nanopartikel dalam terapi kanker umumnya dikembangkan untuk menargetkan obat ke target yang spesifik. Hingga saat ini belum ada penelitian daun mahkota dewa dalam bentuk nanopartikel secara *in vitro* sebagai antikanker.

Nanopartikel adalah partikel koloid atau padatan dengan diameter berkisar dari 10-1000 nm (Mohanraj dan Chen 2006). Teknologi nanopartikel dapat digunakan untuk menghantarkan produk alam yang mempunyai kelarutan yang rendah, waktu paruh yang pendek, mengatasi masalah stabilitas, kelarutan dan toksisitas yang terkait dengan produk alam, serta menyediakan pola penghantaran obat ke yang ditargetkan. Bentuk dan ukuran partikel merupakan salah satu faktor yang mempengaruhi efektifitas obat, karena ukuran partikel sangat berpengaruh dalam proses kelarutan, absorpsi dan distribusi obat (Karsono *et al.* 2015). Penghantaran obat dengan menggunakan nanopartikel juga berguna untuk meningkatkan efektivitas, efisiensi obat yang diaplikasikan, dan meningkatkan keamanan obat dengan mencegah obat untuk bereaksi pada tempat yang tidak diharapkan. Nanopartikel dengan menggunakan polimer dapat dimanfaatkan untuk sistem penghantaran tertarget, meningkatkan bioavailabilitas, pelepasan obat terkendali, atau melarutkan obat untuk penghantaran sistemik dan dapat digunakan untuk melindungi agen terapeutik akibat adanya degradasi enzim (nuclease dan protease) (Mohanraj dan Chen 2006).

Penelitian yang dilakukan oleh Amir dan Murcitra (2017) menunjukkan ekstrak metanol daun mahkota dewa sangat toksik terhadap sel kanker payudara MCF-7 karena memiliki nilai $IC_{50} \leq 20 \mu\text{g/ml}$ yaitu sebesar $15 \mu\text{g/ml}$. Penelitian Riki dkk. (2017) melaporkan nanopartikel ekstrak kurkuminoid lebih toksik dibandingkan ekstrak kurkuminoid karena dapat menghambat pertumbuhan sel HeLa sebesar 93.43% pada konsentrasi 2 ppm, sedangkan ekstrak kurkuminoid sebesar 93.30% pada konsentrasi 62.5 ppm. Penelitian oleh Puspita (2013) menunjukkan bahwa kurkumin dalam sistem nanopartikel memberikan efek sitotoksik terhadap sel kanker payudara MCF-7 yang lebih baik dengan nilai IC_{50} $1,7 \mu\text{g/ml}$ dibandingkan dengan kurkumin yang tidak dibentuk dalam sistem nanopartikel yang memiliki nilai IC_{50} $11,7 \mu\text{g/ml}$.

Pada penelitian ini akan dikembangkan pengujian sitotoksik menggunakan ekstrak etanol 70% daun mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa* (Scheff.) Boerl.) dalam bentuk nanopartikel terhadap sel HeLa secara *in vitro* dengan metode MTT *assay*. Dalam penelitian ini digunakan uji MTT *assay* yang memiliki kelebihan yaitu relatif cepat, sensitif, akurat dan dapat digunakan untuk mengukur sampel dalam jumlah besar dan hasilnya bisa untuk memprediksi sifat sitotoksik suatu bahan (Doyle dan Griffiths 2000).

B. Permasalahan Penelitian

Berdasarkan latar belakang di atas, maka permasalahan penelitian yang dirumuskan adalah bagaimana aktivitas sitotoksik ekstrak etanol 70% daun mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa* (Scheff.) Boerl.) dalam bentuk nanopartikel dibandingkan ekstrak etanol 70% daun mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa* (Scheff.) Boerl.) terhadap sel kanker serviks (HeLa) secara *in vitro*.

C. Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini ingin mengetahui aktivitas sitotoksik ekstrak etanol 70% daun mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa* (Scheff.) Boerl.) dalam bentuk nanopartikel dibandingkan ekstrak etanol 70% daun mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa* (Scheff.) Boerl.) terhadap sel kanker serviks HeLa secara *in vitro*.

D. Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi kepada masyarakat mengenai manfaat ekstrak etanol 70% daun mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa* (Scheff.) Boerl.) dalam bentuk nanopartikel sebagai antikanker.



DAFTAR PUSTAKA

- Abdel-Hameed E.-SS, 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.
- Abdullah M, Virgus Y, Nirmin, Khairurrijal. 2008. Review: Sintesis Nanomaterial. Dalam: *Jurnal Nanosains & Nanoteknologi*. Hlm. 33-57.
- Agnihotri S.A, Nadagounda N, Mallikarjuna, Tejraj M, Aminabhavi. 2004. Recent Advances on Chitosan Based Micro and Nanoparticles in Drug Delivery. *J. Control. Release*. Hlm. 5-28.
- American Cancer Society. 2013. Cancer Fact and Figure. Atlanta: *American Cancer Society*.
- American Type Culture Collection (ATCC). HeLa (ATCC® CCL2™). <https://www.atcc.org/products/all/CCL-2.aspx>. diakses pada tanggal 24 November 2018.
- Amir H, Murcitra BG. 2017. Uji Sitotoksik Ekstrak Methanol Daun Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa* (Scheff.) Boerl) Terhadap Sel Kanker Payudara dengan Metode MTT *assay*. Dalam: *Jurnal Pendidikan dan Ilmu Kimia*. Hlm. 27-32.
- Artini, IGA. 2013. Peranan Nanopartikel Dalam Penatalaksanaan Kanker di Era *Targeting Therapy*. Dalam: *Indonesian Journal of Cancer*. Hlm. 111-117.
- Badan POM RI. 2006, *Monografi Ekstrak Tumbuhan Obat Indonesia, vol 2, 124*. BPOM RI. Jakarta. Hlm. 4-7.
- Badan POM RI. 2012. *Pedoman Teknologi Formulasi Sediaan Berbasis Ekstrak*. Badan POM RI. Jakarta. Hlm. 8.
- Burdall ES, Hanby MA, Landsdown, RJ.M, dan Speirs V. 2003. Breast Cancer Cell Line. *Breast Cancer Res*. Hlm. 89-95.
- Buzea C, Blandino IIP, dan Robbie K. 2007. Nanomaterial and Nanoparticles: Sources and Toxicity, *Biointerphases*. Hlm. 170-172.
- Cancer Chemoprevention Research Center (CCRC). 2008. *Protokol In Vitro* Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta. Hlm. 1-12.
- Cancer Chemoprevention Research Center (CCRC). 2010. *Prosedur Tetap Pembuatan Media*. Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta. Hlm. 1-5.

- Cancer Chemoprevention Research Center (CCRC). 2012. *Sel HeLa*. <http://ccrc.farmasi.ugm.ac.id/?page.id=1224>. Diakses pada tanggal 24 November 2018.
- Cancer Chemoprevention Research Center (CCRC). 2013. *Protokol Uji Sitotoksik Metode MTT*. Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta. Hlm. 1-8.
- Cancer Council. 2015. Understanding Cervical Cancer “A guide for women with cancer, their families and friends”. Australia: Cancer Council Australia. Hlm. 30-42.
- Capes D, Theodosopoulos G, Atkin I. 2010. Check Your Cultures! A List of Cross- Contaminated or Misidentified Cell Lines. *Int J Cancer*. Hlm. 1–8.
- Corwin EJ. 2009. *Buku Saku Patofisiologi*. EGC. Jakarta. Hlm. 66, 801.
- DeFillips RA, Goodwin e.C, Wu L. & Maio DD. 2003. Endogenous Human Papilomavirus E6 dan E7 Proteins Differentially Regulate Proliferation, Senescence, and Apoptosis in Hela Cervical Carcinoma Cells. Dalam: *Journal Of Virology*. Hlm. 1551-1563.
- Departemen Kesehatan RI. 2000. *Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat*. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta. Hlm. 1-12.
- Departemen Kesehatan RI. 2002. *Buku Panduan Teknologi Ekstrak*. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta. Hlm. 74, 76, 78.
- 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.
- Djumidi. 1999. *Inventaris Tanaman Obat Indonesia*, edisi V. Jakarta: Balai penelitian dan pengembangan Kesehatan. Dep.Kes. Hlm. 147-148.
- Doyle A, Griffiths JB. 2000. *Cell and Tissue Culture for Medical Research*, 49, John Willey and Sons, Ltd., New York.
- Fajri NA, Ayuzara E, Ezranetia R. 2016. Efektivitas serbuk daun mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*) terhadap bakteri *Edwardsiella tarda*. Dalam: *Aquatic Sciences Journal*. Hlm. 24.
- Freshney RI. 1992. *Animal Cell Culture*. New York: Oxford University Press.
- Freshney RI. 2010. *Culture of Animal Cells a Manual of Basic Technique and Specialized Application*. 6th Edition. John Wiley & Sons. New Jersey. Hlm. 374.

- Goyal A, Kumar S, Nagpal M. 2011. Potential of Novel Drug Delivery Systems For Herbal Drugs. *Ind J Pharm Edu Res*. Hlm. 225-235.
- Gunawan SG, Nafrialdi RS, Elysabeth. 2011. Farmakologi dan Terapi. Edisi V. Departemen Farmakologi dan Terapeutik FKUI, Jakarta. Hlm. 734-754.
- Gupta VK, Karar PK, Ramesh S, Misra SP, Gupta A. 2010. Nanoparticle Formulation For Hydrophilic and Hydrophobic Drugs. *Int J Res Pharm Sci*. Hlm. 163-169.
- Hanani E. 2015. *Analisis Fitokimia*. EGC. Jakarta. Hlm 22, 86, 112, 151, 233.
- Hartati MS, Mubarika S, Gandjar IG, Hamann MT, Rao KV, Wahyuono S. 2005 Phalerin, a new benzophenonic glucoside isolated from the methanolic extract of mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa* (Scheff). Boerl) leaves. Dalam: *Majalah Farmasi Indonesia*. Hlm. 51-57.
- Hernawan UE dan Setiawan AD. 2003. Ellagitannin; Biosintesis, Isolasi, dan Aktivitas Biologi. Dalam: *Jurnal Biofarmasi*. Hlm. 25-38..
- International Agency for Research on Cancer (IARC) / WHO. 2018. GLOBOCAN 2018: Estimated cancer incidence, mortality, and prevalence worldwide in 2018.
- Irianto HE, Muljanah I. 2011. Proses dan Aplikasi Nanopartikel Kitosan Sebagai Penghantar Obat. *Squalen*. Hlm. 1- 6.
- Jacobowicz J, Paduch R, Ulz Z, Glowniak K. 2012. Cell Death in Hela Cells Upon Imperatorin and Cisplatin Treatment. Dalam: *Journal Folia Histochemica et Cytobiologica*. Hlm. 126-134.
- Karsono, Patilaya P, Azisah N, Nerdy. 2015. Comparison of Antimicrobial Activity of Red Betel (*Piper crocatum ruiz and Pav*) Leaves Nanoparticle and Power Ethanolic Extract Against Methicillin Resistant *Staphylococcus Aureus*. Dalam: *International Journal of Pharm Tech Research*. Hlm. 696-701.
- Kementrian Kesehatan RI. 2012. *Farmakope Herbal Indonesia*. Jakarta: Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. Hlm. 4.
- Kementrian Kesehatan RI. 2015. *Situasi Penyakit Kanker*. Pusat Data dan Informasi Kesehatan RI. Jakarta. Hlm. 7.
- Khakim NA, Atun S. 2017. Pembuatan Nanopartikel Ekstrak Kunci Pepet (*Kaempferia rotunda*) Dengan Alginat Pada Berbagai Variasi Konsentrasi Ion Kalsium. Dalam: *Jurnal Kimia Dasar*. Hlm. 43-51.
- Kintoko, Azimahtol H. 2007. Antiproliferative Effect of Extract of MahkotaDewa (*Phaleria macrocarpa* (Scheff). Boerl.) on Selected Cancer Cell Line and its Mode of Cell Death. Hlm. 229-231.

- Kumar V, Abbas AK, Fausto N. 2009. *Robbins & Cotran Buku Saku Dasar Patologis Penyakit*. Edisi 7. EGC, Jakarta. Hlm. 175, 259, 328-330.
- Kusmardi, Arif RT, Santi W, Ari E. 2018. Suppression Effect of Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa*) Leaf Extract In Chitosan Nanoparticles on The Small Intestine Of dextran Sulfate: Focus On Mitosis and Hyperplasia. Dalam: *Asian J Pharm Clin Res*. Hlm. 118-120.
- Lukas S. 2011. *Formulasi Steril*. Andi. Yogyakarta. Hlm. 105.
- Ma'at, S. 2011. *Teknik Dasar Kultur Sel*. Surabaya: Airlangga University Press.
- Mohanraj UJ, Chen Y. 2006. Nanoparticles – A Review, *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. Hlm. 561-573.
- Nafrialdi RS, Sulistia G. 2016. *Farmakologi dan Terapi*. Edisi VI. Departemen Farmakologi dan Terapeutik FKUI. Jakarta. Hlm. 740-751.
- Nagpal K, Singh SK, Mishra DN. 2010. Chitosan Nanoparticles: A Promising System in Novel Drug Delivery. *Chem. Pharm. Bull.* Hlm. 1423-1430.
- Novel SS, Nuswantara S, Safitri R. 2010. *Kanker Serviks dan Infeksi Human r Papilomavirus (HPV)*. Jakarta: Javamedia Network.
- Priyanto. 2009. *Toksikologi, Mekanisme, Terapi Antidotum, dan Penilaian Risiko*. Leskonfi. Jakarta. Hlm. 42-43 dan 173-180.
- Puspita Y. 2013. Formulasi, Evaluasi Serta Uji Sitotoksik Terhadap Sel Kanker Payudara MCF-7 Dari Sistem Nanopartikel Polimerik *Polyvinyl Pyrrolidone* Dengan Zat Aktif Kurkumin. Dalam: *Indonesian Journal of Applied Sciences*. Hlm. 94-100.
- Radji M. 2010. *Imunologi dan Virologi*. Edisi 1. PT ISFI Penerbitan. Jakarta.
- Radji M. 2015. *Mekanisme Aksi Molekuler Antibiotik dan Kemoterapi*. EGC. Jakarta. Hlm. 183-216.
- Rawat M, Singh D, Saraf S. 2006. Nanocarriers: Promising Vehicle for Bioactive Drugs. Dalam: *Biol Pharm Bull*. Hlm. 1790-1798.
- Rawle A. 2010. *Basic Principles of Particle Size Analysis - Technical Paper of Malvern Instruments*. Worcestershire. United Kingdom. Hlm. 1012-1017.
- Ren W, Qiao Z, Wang H, Zhu L, Zhang L. 2003. Flavonoids: Promising Anticancer Agents. Dalam: *Medicinal Research Review*. Hlm. 519-53.
- Riki, Ambarsari L, Nurcholis W. 2017. Potensi Antikanker Nanopartikel Ekstrak Kurkuminoid Temulawak Terhadap Sel Line Kanker Serviks. Dalam: *Indonesia Natural Research Pharmaceutical*. Hlm. 1-7.

- Robinson T. 1995. Kandungan Senyawa Organik Tumbuhan Tinggi. Diterjemahkan oleh Prof. Dr. Kosasih Padnawinata. Bandung: ITB.
- Roland PS, Rutka JA. 2004. *Ototocicity*. BC Decker Inc, London. Hlm. 60.
- Siswandono, Soekardjo B. 2000. *Kimia Medisinal*. Edisi II. Airlangga University Press. Surabaya. Hlm. 165-181.
- 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, β -catenin and COX-2 expressions. Dalam: *Asian Appl Sci*. Hlm. 511-527.
- Tiyaboonchai W. 2003. Chitosan Nanoparticle: a Promising System for Drug Delivery. Dalam: *Naresuan University Journal*. Hlm. 51-66.
- Tong Q, Qing Y, Shu D, He Y, Zhao Y, Li Y, Wang Z, Zhang S, Xing Z, Xu C, Wei Y, Huang W, Wu X. 2011. Deltonin, a Steroidal Saponin, Inhibits Induction of Apoptosis and Antiangiogenesis. Dalam: *Karger Medical and Scientific Publisher*. Hlm. 233-242.
- Topik A. 2014. Oxidatively Modified DNA Lesions and Systems for Reparation. Sources, *Clinical Significance and Methods of Analysis*. OMICS Group: United States of America. Hlm. 53-55.
- Tsuda A, Peter G. 2015. Nanoparticles in the lung environmental exposure and drug delivery. CRC Press. Amerika Serikat. E-book. <https://onlybooks.org/nanoparticles-in-the-lung-environmental-exposure-and-drug-delivery-18241>.
- Utami D. 2011. Aktivitas Sitotoksik Isolat % Fraksi Etil Asetat Ekstrak Petroleum Eter Daun *Phaleria macrocarpa* (Scheff.) Boerl. Pada turunan sel kanker serviks manusia (HeLa). Dalam: *Jurnal Ilmiah Kefarmasian*. Hlm. 17-25.
- Yadav VR, Sahdeo P, Bokyung S, Rawasmamy K, Bharat BA. 2010. Targetting Inflammatory Pathways by Triterpenoids for Prevention and Treatment of Cancer. Hlm. 2428-2466.
- Zakaria ZA, Mohamed AM, Mohd NS, Jamil, Rofiee MS, Somchit MN, Zuraini A, Arifah AK, Sulaiman MR. 2011. In vitro cytotoxic and antioxidant properties of the aqueous, chloroform and methanol extracts of *Dicranopteris linearis* leaves. Dalam: *African Journal of Biotechnology*. Hlm. 273-282.